

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
des Universitätsklinikums des Saarlandes
Homburg / Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Reinhard Larsen

**Bedeutung des
extrakorporalen Leberunterstützungssystems MARS
bei Patienten mit einem akuten Leberversagen**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2007

vorgelegt von Christine Pape-Becker
geboren am 10. Juni 1967 in Bochum

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------------|--|
| ACCP | American College of Chest Physicians |
| ACLV | „Akut-auf-chronisches“ Leberversagen |
| ACT [sec] | Activated clotting time |
| ALT [U/L] | Alaninaminotransferase |
| AP [U/L] | Alkalische Phosphatase |
| APACHE | Acute Physiology and Chronic Health Evaluation |
| ASB | Inspiratorische Druckunterstützung |
| AST [U/L] | Aspartataminotransferase |
| BAL | Bioartificial liver |
| BIPAP | Biphasic positive airway pressure |
| CMV | Zytomegalie-Virus |
| CPAP | Continuous positive airway pressure |
| DO ₂ | Globales Sauerstoffangebot |
| EAD | Early allograft dysfunction |
| EK | Erythrozytenkonzentrat |
| ELAD | Extracorporal liver assist device |
| FFP | Fresh Frozen Plasma |
| FiO ₂ [%] | Inspiratorischer Sauerstoffanteil |
| G | Gauge |
| GLDH [U/L] | Glutamatdehydrogenase |
| HE | Hepatische Enzephalopathie |
| HELLP | Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet counts-Syndrom |
| HKT [%] | Hämatokrit |
| HRS | Hepatorenales Syndrom |
| HSV | Herpes simplex-Virus |
| HZV [l/min] | Herzzeitvolumen |
| IBDL | Ischemic bile duct lesion |
| ICG | Indozyaningrün |
| INR | International normalized ratio |
| ITBVI [ml/m ²] | Intrathorakaler Blutvolumen-Index |
| KG [kg] | Körpergewicht |
| LDH [U/L] | Laktatdehydrogenase |
| MAP [mmHg] | Mittlerer arterieller Blutdruck |
| MARS | Molecular Adsorbent Recirculating System |

| | |
|----------------------------|---|
| MELD | Mayo Model for End Stage Liver Disease |
| MELS | Modular extracorporeal liver support |
| MOF | Multiple Organ Failure |
| MOV | Multiorganversagen |
| NAC | N-Acetylcystein |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| paCO ₂ [kPa] | Arterieller Kohlendioxidpartialdruck |
| paO ₂ [kPa] | Arterieller Sauerstoffpartialdruck |
| PDR _{ICG} [%/min] | Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün |
| PEEP [cm H ₂ O] | Positiv-endexpiratorischer Druck |
| pO ₂ | Sauerstoffpartialdruck |
| rFVIIa | Rekombinanter aktivierter Faktor VII |
| SaO ₂ [%] | Arterielle Sauerstoffsättigung |
| SAPS | Simplified Acute Physiology Score |
| SBP | Spontan bakterielle Peritonitis |
| SCCM | Society of Critical Care Medicine |
| SIRS | Systemic inflammatory response syndrome |
| SOFA | Sepsis-related Organ Failure Assessment |
| SpO ₂ [%] | Partielle Sauerstoffsättigung |
| SvO ₂ [%] | Venöse Sauerstoffsättigung |
| Szvo2 [%] | Zentralvenöse Sauerstoffsättigung |
| TIPS | Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt |
| UNOS | United Network for Organ Sharing |
| ZVD [mmHg] | Zentraler Venendruck |
| γ-GT [U/L] | γ-Glutamyltransferase |

INHALTSVERZEICHNIS

| | Seite |
|---|----------|
| 1. Zusammenfassung | 7 |
| Summary | 8 |
| | |
| 2. Einleitung | 9 |
| 2.1 Pathophysiologie | 14 |
| 2.1.1 Zelluläre Leberfunktion | 14 |
| 2.1.2 Leberperfusion | 15 |
| | |
| 2.2 Krankheitsbilder | 17 |
| 2.2.1 Akutes Leberversagen | 17 |
| 2.2.2 "Akut-auf-chronisches" Leberversagen | 18 |
| 2.2.3 Leberversagen nach Lebertransplantation | 19 |
| 2.2.4 Sepsis | 20 |
| | |
| 2.3 Diagnostische Aspekte | 22 |
| 2.3.1 Bilirubin | 22 |
| 2.3.2 Leberenzyme | 22 |
| 2.3.2.1 Transaminasen | 22 |
| 2.3.2.2 Laktatdehydrogenase und Glutamatdehydrogenase | 23 |
| 2.3.2.3 Alkalische Phosphatase und γ -Glutamyl-Transferase | 23 |
| 2.3.3 Quantifizierung der hepatozellulären Syntheseleistung | 24 |
| | |
| 2.4 Therapeutische Ansätze | 25 |
| 2.4.1 Ernährung | 25 |
| 2.4.2 Gerinnungssubstitution | 27 |
| 2.4.3 Hirndrucktherapie | 27 |
| 2.4.4 Laktulose | 28 |
| 2.4.5 N-Acetylcystein | 28 |
| 2.4.6 Prostaglandin E1 und Iloprost | 28 |
| 2.4.7 Vasopressoren beim hepatorenenalen Syndrom | 29 |
| 2.4.8 Albumin | 30 |
| 2.4.9 Selektive Darmdekontamination und Antibiotikaphylaxe | 30 |
| 2.4.10 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt | 30 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2.5 | Weitere Therapieoptionen | 31 |
| 2.5.1 | Periduralanästhesie | 31 |
| 2.5.2 | Standard- und zielgerichtete Therapie bei schwerer Sepsis | 32 |
| 2.5.3 | Vasopressin-Therapie im septischen Schock | 33 |
| 2.5.4 | MARS bei akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen und bei Leberversagen nach Lebertransplantation | 34 |
| 2.6 | Fragestellung | 35 |
| 3. | Material und Methodik | 36 |
| 3.1 | Patienten | 36 |
| 3.1.1 | Lebergesunde Patienten mit Periduralkatheter | 37 |
| 3.1.2 | Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock | 38 |
| 3.1.2.1 | Patienten mit schwerer Sepsis | 38 |
| 3.1.2.2 | Patienten mit septischem Schock | 39 |
| 3.1.3 | Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen und mit Leberversagen nach Lebertransplantation | 40 |
| 3.1.3.1 | Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen | 40 |
| 3.1.3.2 | Patienten mit Leberversagen nach Lebertransplantation | 41 |
| 3.2 | Messung der PDR_{ICG} | 42 |
| 3.3 | Therapiekonzepte | 44 |
| 3.3.1 | Lebergesunde Patienten mit Periduralanästhesie | 44 |
| 3.3.2 | Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock | 45 |
| 3.3.2.1 | Standardtherapie bei schwerer Sepsis | 45 |
| 3.3.2.2 | Zielgerichtete Therapie bei schwerer Sepsis | 46 |
| 3.3.2.3 | Vasopressin-Therapie im septischen Schock | 48 |
| 3.3.3 | MARS bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen und mit Leberversagen nach Lebertransplantation | 53 |
| 3.4 | Statistik | 54 |
| 4. | Ergebnisse | 55 |
| 4.1 | Lebergesunde Patienten mit Periduralkatheter | 55 |
| 4.1.1 | Thorakale Periduralanästhesie | 56 |
| 4.1.2 | Lumbale Periduralanästhesie | 59 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 4.2 | Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock | 61 |
| 4.2.1 | Standardtherapie bei schwerer Sepsis | 61 |
| 4.2.2 | Zielgerichtete Therapie bei schwerer Sepsis | 65 |
| 4.2.3 | Vasopressin-Therapie im septischen Schock | 71 |
| 4.3 | Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen und mit Leberversagen nach Lebertransplantation | 73 |
| 4.3.1 | MARS bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen | 73 |
| 4.3.2 | MARS bei Patienten mit Leberversagen nach Lebertransplantation | 85 |
| 5. | Diskussion | 98 |
| 5.1 | Lebergesunde Patienten mit Periduralkatheter | 99 |
| 5.2 | Patienten mit Standardtherapie und zielgerichteter Therapie bei schwerer Sepsis und mit Vasopressin-Therapie im septischen Schock | 101 |
| 5.3 | Patienten mit MARS bei akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen und bei Leberversagen nach Lebertransplantation | 105 |
| 6. | Literaturverzeichnis | 109 |
| 7. | Danksagung | 124 |
| 8. | Lebenslauf | 125 |
| 9. | Publikationen | 127 |

1. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit bewertet die Bedeutung verschiedener therapeutischer Konzepte für die Leberfunktion und Leberperfusion bei Patienten mit einem Leberversagen. Als Parameter zur Beurteilung der Leberfunktion und Leberperfusion wurde die Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (PDR_{ICG}) verwandt. In einer prospektiven Studie wurde an insgesamt 62 konsekutiven Patienten einer Intensivstation der Einfluss einer thorakalen versus lumbalen Periduralanästhesie auf die Leberfunktion bei Lebergesunden, die Auswirkung einer zielgerichteten Therapie versus der Standardtherapie auf die Leberfunktion bei Patienten mit einem Leberversagen im Rahmen einer schweren Sepsis und der Effekt des extrakorporalen Leberunterstützungssystems MARS auf die Leberfunktion bei Patienten mit einem akuten und „akut-auf-chronischen“ Leberversagen und einem Leberversagen nach Lebertransplantation untersucht.

Unter thorakaler Periduralanästhesie konnte die Leberfunktion bei lebergesunden Patienten signifikant verbessert werden. Bei einer Leberfunktionsstörung im Rahmen einer schweren Sepsis konnte durch zielgerichtete Therapie die Leberfunktion signifikant verbessert werden. Eine Therapie mit MARS bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen und mit Leberversagen nach Lebertransplantation führte zu einer Verbesserung der Leberfunktion und zu einer signifikanten Reduktion des Bilirubins.

Die Auswertung der Daten und der Vergleich der Ergebnisse mit bisherigen Studien zeigt, dass die PDR_{ICG} ein hoch sensibler Parameter zur Erfassung von Veränderungen der Leberfunktion und Leberdurchblutung ist. Anhand der PDR_{ICG} konnte gezeigt werden, dass eine zielgerichtete Therapie in der Lage ist, die bei Sepsis eingeschränkte regionale Perfusion wiederherzustellen. Die Bedeutung von MARS bei Patienten mit einem „akut-auf-chronischen“ Leberversagen ist aufgrund der hohen Letalität und der nur leichten Verbesserung der Leberfunktion eher fraglich. Bei akutem Leberversagen kann MARS als „bridging“ bis zur Transplantation erfolgreich eingesetzt werden. Auch beim postoperativen Leberversagen nach Transplantation ist die MARS-Therapie geeignet, durch eine vorübergehende Entlastung zur Erholung des Transplantats beizutragen und möglicherweise eine Re-Transplantation verhindern zu können.

Aufgrund der geringen Fallzahl dieser hochselektiven Patienten sind für eine allgemein gültige Empfehlung weitere multizentrische Untersuchungen mit größeren Fallzahlen notwendig.

Extracorporeal liver support system MARS in patients with acute liver failure

SUMMARY

In this study the effect of different therapeutic concepts on liver function and perfusion in patients with liver failure have been examined. We used the Indocyaninegreen-plasmadisappearance rate (PDR_{ICG}) to evaluate liver function and liver perfusion. In this prospective study, 62 consecutive intensive care patients were assigned to different treatment groups to see whether liver function – reflected by PDR_{ICG} - was influenced by different regimen:

We examined PDR_{ICG} in patients with thoracic versus lumbar peridural anesthesia who were without liver function disorders. We compared PDR_{ICG} of goal directed therapy versus the standard therapy in septic patients. We examined the effect of therapy with the liver support system MARS in cases with acute and “acute-on-chronic” liver failure as well as in liver transplant recipient patients with allograft failure.

In patients with thoracic epidural anesthesia liver function was significantly improved reflected by the increased PDR_{ICG} . Septic patients with compromised liver function showed significantly increased PDR_{ICG} when goal-directed therapy was applied. Accordingly, MARS-therapy in patients with acute and “acute-on-chronic” liver failure improved liver function and led to a significant decrease of serum bilirubin.

Review of our data revealed that PDR_{ICG} is a highly sensitive parameter to monitor changes in liver perfusion and function. PDR_{ICG} data demonstrate that a goal directed therapy is able to improve locally reduced liver perfusion in septic patients. In acute liver failure cases MARS therapy seems to aid in bridging the time until liver transplantation can be performed. We did not discover much benefit of MARS for patients with “acute-on-chronic” liver failure due to the high mortality rate in these patients. In liver transplant recipient patients with allograft failure, MARS seems to significantly improve liver function and can aid in avoiding re-transplantation.

In the future, multicenter studies with a higher number of these highly-selective patients are necessary to meet the criteria of an evidenced-based study.

2. EINLEITUNG

Im Zuge des technischen Fortschrittes der letzten Jahre erfuhren sowohl therapeutische als auch diagnostische Möglichkeiten der Intensivmedizin in vielfacher Hinsicht Neuerungen und Erweiterungen. Insbesondere Art und Umfang der individuellen Therapiesteuerung sowie die apparative Überwachung von kritisch kranken Patienten waren tiefgreifenden Veränderungen unterworfen, Diagnostik und Monitoring wurden in vielen Teilgebieten erweitert und verfeinert. Hierbei steht nach wie vor die Erhöhung der Sicherheit des einzelnen Patienten im Vordergrund. Es bleibt jedoch stets zwischen dem Vorteil der frühzeitigen Erkennung potenziell lebensbedrohlicher Situationen (safety monitoring) mit der Möglichkeit zur Durchführung einer differenzierten Diagnostik und Therapieoptimierung (physiologic monitoring) einerseits und dem Risiko der jeweiligen Monitoringmethode andererseits abzuwägen [VON SPIEGEL et al. 1998]. Darüber hinaus treten in jüngster Zeit zunehmend ökonomische Aspekte wie personeller und apparativer Aufwand in den Vordergrund. Seit der Etablierung der Intensivmedizin gegen Ende der fünfziger Jahre des letzten Jahrhunderts werden Mediziner immer wieder vor die Aufgabe gestellt, Patienten mit einem unkomplizierten Verlauf von solchen mit einem besonders hohen Mortalitätsrisiko zu differenzieren und entsprechende Veränderungen in deren Therapiekonzepten vorzunehmen [KNAUS et al. 1985].

Neben verschiedenen anderen Organsystemen richten Intensivmediziner ein besonderes Augenmerk auf die Leber, da sie aufgrund ihrer Funktion im Intermediärstoffwechsel aber auch als Immunorgan für den Verlauf und die Prognose kritisch kranker Patienten eine zentrale Rolle spielt. Störungen der Leberfunktion bis hin zum Leberversagen können einerseits durch Erkrankungen der Leber selbst verursacht werden, beispielsweise im Rahmen einer Virushepatitis, zum anderen sind aber auch Affektionen der Leber durch extrahepatische Erkrankungen möglich, wie es bei der schweren Sepsis mit nachfolgender Multiorgandysfunktion der Fall ist. In jedem Fall kommt es zum Leberzerfall mit Nekrose und Apoptose der Hepatozyten. Das Organversagen tritt auf, wenn die Zahl der noch funktionstüchtigen Leberzellen so gering wird, dass die leberspezifischen Funktionen nicht mehr aufrechterhalten werden können. Das Leberversagen stellt einen Notfall vergleichbar der akuten Herzinsuffizienz mit kardiogenem Schock oder dem akuten Nierenversagen dar, da der Ausfall der Leberfunktion zahlreiche lebensbedrohliche Komplikationen auslöst, wie Hirnödem, Kreislaufversagen, Infektionen, Gerinnungsstörungen und Nierenversagen. Im Stadium des Leberausfalls ist die therapeutische Entscheidung zwischen einem konservativen Vorgehen oder einem Leberersatz teilweise schwierig zu treffen [HOLSTEGE

et al. 1996, HOOFNAGLE et al. 1995]. Verschiedene prognostische Parameter, die eine Aussage zur Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten erlauben, sind für diese Entscheidung hilfreich. Bei zu weit fortgeschrittenem Verlust der Leberfunktion hat sich die Lebertransplantation als lebenserhaltende Therapiemöglichkeit für Patienten mit akutem Leberversagen oder im Endstadium einer chronischen Lebererkrankung etabliert. Aufgrund des Mangels an Spenderorganen besteht aber nur für weniger als 30% der Patienten auf den Wartelisten die Chance, ein Organ zu erhalten [ASCHER et al. 1993, LEE 1994]. Da es wenig Möglichkeiten gibt, das Angebot an Spenderlebern zu erhöhen, bestand der Bedarf an künstlichem Leberersatz oder künstlicher Leberunterstützung mit dem Ziel, Patienten mit grenzwertiger funktioneller Leberzellmasse entweder bis zur Bereitstellung eines geeigneten Organs zur Transplantation oder, im günstigsten Fall, bis zur Regeneration der erkrankten Leber zu unterstützen. Eine „künstliche Leber“ könnte außerdem Patienten in einer Phase der funktionellen Erholung oder der frühen Transplantatdysfunktion nach Lebertransplantation oder nach ausgedehnten Leberresektionen unterstützen. In den letzten Jahren wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen eine Reihe unterschiedlicher Systeme zur Leberersatztherapie vorgestellt und an insgesamt jeweils nur kleinen Fallzahlen evaluiert. Dabei verfolgen alle maschinellen Leberersatzverfahren prinzipiell 2 Ziele: Sie können versuchen, die Entgiftungsfunktion der Leber im Sinne einer „Leberdialyse“ zu ersetzen oder aber im Sinne von „Bioreaktoren“ mit Hilfe von Zellkulturen die gesamte Leberzellfunktion tatsächlich zu ersetzen.

Zu den „Bioreaktoren“ gehört die „bioartificial liver“ (BAL) [WATANABE et al. 1997], in der Schweinehepatozyten an der Außenseite von Hohlfasermembranen kultiviert werden. Das aus einer Plasmapheresevorrichtung gewonnene und antikoagulierte Plasma wird nach Perfusion eines Kohlefilters und Oxygenierung durch die Zelluloseacetatfasern geleitet und erhält so Kontakt zu den Schweinehepatozyten. In einer Phase-I-Studie konnte bei 16 von 18 Patienten mit fulminantem Leberversagen und bei 3 von 3 Patienten mit „primary nonfunction“ nach Lebertransplantation erfolgreich ein „Bridging“ bis zu einer dringlichen Lebertransplantation durchgeführt werden. Dabei wird jedoch keine Aussage über die Dauer der Überbrückungszeit gemacht. In der Gruppe mit „akut-auf-chronischem“ Leberversagen überlebten 2 von 10 Patienten [WATANABE et al. 1997]. Mit einem ähnlichen Verfahren überlebten 9 von 12 Patienten ein akutes Leberversagen im Rahmen einer Hepatitis B [DING et al. 2003].

Das HepatAssist 2000 [SAMUEL et al. 2002] leitet ebenfalls separiertes Plasma über einen Aktivkohlefilter und anschließend durch eine Hohlfaserkartusche mit Schweineleberzellen. Mit diesem System konnten 10 Patienten mit Hepatischer Enzephalopathie III/IV. Grades erfolgreich bis zu einer Lebertransplantation behandelt werden. Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung des neurologischen Status. Die durchschnittliche Zeit bis zur

Transplantation betrug 46 h (9–110 h); 8 Patienten lebten nach einem Jahr [SAMUEL et al. 2002].

Ebenfalls mit Schweinehepatozyten arbeitet das „modular extracorporeal liver support system“ (MELS), das eine Weiterentwicklung des „Berlin extracorporeal liver support system“ (BELS) darstellt. In einer Phase-I-Studie wurde bei 8 Patienten mit akutem Leberversagen ein erfolgreiches „Bridging“ bis zur Lebertransplantation durchgeführt [SAUER et al. 2003].

Im „extracorporeal liver assist device“ (ELAD) werden immortalisierte Leberzellen an der Außenseite einer Hohlfasermembran kultiviert. Wie bei der BAL werden diese Hohlfasern nach Ultrafiltration mit dem Patientenplasma perfundiert. In einer randomisierten Pilotstudie überlebten 7 von 9 Patienten mit ELAD-Therapie vs. 6 von 8 ohne ELAD in einer Patientengruppe, in der das Leberversagen als prinzipiell reversibel eingeschätzt worden war. Die zweite Gruppe mit höherem Schweregrad der Erkrankung umfasste nur Patienten mit Hepatischer Enzephalopathie, die zur Transplantation gelistet wurden. In beiden Gruppen überlebte ein Patient von 3 (ELAD) bzw. von 4 (Kontrolle) eingeschlossenen Patienten [ELLIS et al. 1996]. Eine Modifikation des ELAD wurde an 5 Patienten mit akutem Leberversagen zur Überbrückung bis zur Lebertransplantation getestet. Alle Patienten konnten transplantiert werden; 1 Patient verstarb in den ersten 30 Tagen nach Transplantation [MILLIS et al. 2002]. Eine Reihe weiterer Systeme befindet sich derzeit weltweit auch in klinischen Studien in der Erprobung.

Im Mittelpunkt der Therapie stehen bei den rein maschinellen Verfahren die Unterstützung der Entgiftungsfunktion der Leber und die Aufrechterhaltung der Homöostase ohne Kompensation der gestörten Lebersynthese im Sinne einer „Leberdialyse“. Zu diesem Zweck wurden zunächst klassische nephrologische Verfahren, wie Hämodialyse, Hämoabsorption oder Hämo-perfusion, evaluiert. Dabei konnte jedoch keine Verbesserung der Prognose gezeigt werden [KAMOHARA et al. 1998, KNELL et al. 1976, O'GRADY et al. 1988]. Neuere Verfahren haben insbesondere die Elimination der albumingebundenen Substanzen zum Ziel. Das „Biologic-DT“ kombiniert eine Hämodialyse mit der Hämoabsorption. Auch dieses Verfahren konnte bislang keinen Effekt auf die Mortalität nachweisen [ELLIS et al. 1996, HUGHES et al. 1994]. Beim Prometheus-System wird zunächst das Plasma durch einen albumindurchlässigen Filter separiert und anschließend in einem Sekundärkreislauf über einen Adsorber geleitet. In diesem Sekundärkreislauf findet zusätzlich eine konventionelle Dialyse statt [FALKENHAGEN et al. 1999]. Rifai et al. behandelten 11 Patienten mit „akut-auf-chronischem“ Leberversagen mit dem Prometheus-System und konnten eine Reduktion der Serumspiegel von Bilirubin, Gallensäuren, Ammoniak, Kreatinin und Harnstoff zeigen [RIFAI et al. 2003].

Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)

Bei diesem Verfahren der extrakorporalen Leberunterstützung, das an der Universität Rostock entwickelt wurde, werden zur maschinellen Reinigung des Blutes von toxischen Substanzen im Leberversagen die Methoden der Hämodiafiltration, der Adsorption und der konventionellen Hämodialyse miteinander kombiniert. Dabei fließt das Patientenblut zunächst durch einen Filter mit einer proteinbeschichteten Polysulfonhohlfasermembran. Als primäre Dialysatflüssigkeit dient Albuminlösung, die proteingebundene Toxine aus dem Blut aufnehmen soll. In einem Kreislauf zirkuliert das Albumin über einen Aktivkohlefilter und einen Anionenaustauscher und wird so regeneriert. Zur Elimination wasserlöslicher Toxine enthält der Albuminkreislauf einen weiteren konventionellen Dialysefilter (Abbildung 1). Durch diese Anordnung werden im Gegensatz zu herkömmlichen Dialyseverfahren nicht nur wasserlösliche sondern auch albumingebundene Stoffe eliminiert. Aufgrund der Porengröße der MARSFlux-Membran werden Substanzen mit einem Molekulargewicht von größer 50.000 nicht entfernt. Unter anderem sinken so die Spiegel von Bilirubin, Gallensäuren, mittel- und kurzkettigen freien Fettsäuren, aromatischen Aminosäuren, Kupfer sowie von wasserlöslichen Stoffen, z.B. Kreatinin, Harnstoff und Ammoniak. Auch Zytokine wie TNF- α und Interleukin 6 werden reduziert [BAUER et al. 1998, MITZNER et al. 2001].

Generell kann die MARS-Therapie in Abhängigkeit von der hämodynamischen Stabilität des Patienten entweder intermittierend über 6 - 8 Stunden oder kontinuierlich erfolgen. Bei der kontinuierlichen Therapie ist nach 24 Stunden eine Unterbrechung zur Aufbereitung des Systems notwendig [STEINER et al. 2002].

Eine schematische Darstellung des MARS zeigt die Abbildung 1:

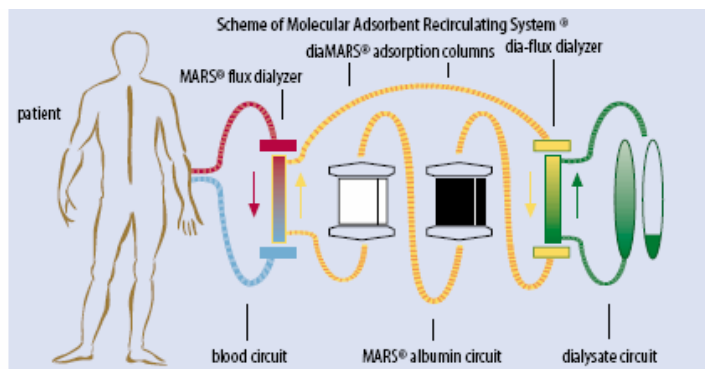


Abb. 1: Schematische Darstellung des Molecular Adsorbent Recirculating Systems (MARS)

Zur Beurteilung der aktuellen Organfunktion beim Leberversagen infolge akuter oder chronischer Lebererkrankungen, Leberausfall im Rahmen eines Multiorgandysfunktionssyndroms bei Sepsis oder leberchirurgischer Eingriffe wird bislang eine Vielzahl unterschiedlicher Testmethoden herangezogen, deren prognostische Wertigkeit kontrovers diskutiert wird. Traditionelle statische Tests, wie die Aktivitätsbestimmung leberspezifischer Enzyme oder Gerinnungsfaktoren sowie die Quantifizierung von Albumin oder Bilirubin, stehen hierbei dynamischen Tests gegenüber, die die Leberfunktion anhand ihrer Fähigkeit zur Bildung von Metaboliten nach Verabreichung bestimmter Ausgangssubstanzen (z. B. MEGX-Test, [^{14}C]-Aminopyrintest), der Syntheseleistung (z. B. Aminosäuren-Clearance-Test), der Quantifizierung der Eliminationskapazität (z. B. Galaktose) oder ihrer Clearanceleistung (z. B. Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate) beurteilen.

Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate (PDR_{ICG})

Die PDR_{ICG} ist ein bettseitiges, nicht-invasives Messverfahren im Sinne eines Monitorings der Leberfunktion, bei dem der Farbstoff Indozyaningrün (ICG), ein wasserlösliches Trikarbozyanin, verwendet wird, der seit mehr als 40 Jahren medizinisch genutzt wird. Nach intravenöser Injektion wird ICG rasch und vollständig an Proteine (überwiegend α_1 -Lipoproteine und Albumin) gebunden. ICG wird nicht metabolisiert, nahezu ausschließlich durch die Leber eliminiert und unterliegt keinem enterohepatischen Kreislauf. Die Elimination des ICG wird bestimmt durch die Leberdurchblutung, die hepatozelluläre Aufnahme und die biliäre Exkretion. Die fluoreszierenden und stark infrarot-absorbierenden Eigenschaften des ICG ermöglichen die photometrische Bestimmung der Farbstoffkonzentration. Klinisch wird die ICG-Elimination nach Umrechnung als Plasmaverschwinderate des ICG (plasma disappearance rate, PDR_{ICG}) angegeben.

Erfolgreich eingesetzt wird die Bestimmung der PDR_{ICG} als Lebermonitoring bisher im Bereich der Transplantationschirurgie zur Funktionseinschätzung der transplantierten Leber, bei kritisch kranken Patienten und bei Patienten nach schwerem Trauma zur frühen Erkennung einer eingeschränkten Leberfunktion und zur Abschätzung der Prognose bei Patienten mit einer Sepsis [SAKKA et al. 2002].

2.1 Pathophysiologie

2.1.1 Zelluläre Leberfunktion

Die Leber als größtes parenchymatöses Organ des menschlichen Körpers stellt sich als komplexe Einheit dar. Dabei kommen den morphologisch und funktionell zu unterscheidenden Hepatozyten oder parenchymatösen Zellen und den verschiedenen Nichtparenchymzelltypen unterschiedliche Aufgaben zu. Die Hepatozyten stellen mit einem Anteil von 94% am Zellvolumen und 65% der Zellzahl die quantitativ bedeutsamste Zellpopulation dar. Hepatozyten erfüllen neben Synthese- und Stoffwechselleistungen wichtige Exkretionsleistungen, z.B. im Rahmen der Konjugation und Exkretion von Bilirubin oder Steroidhormonen. Zu den wesentlichen Stoffwechselfunktionen der Parenchymzellen gehören neben Protein- und Aminosäurenstoffwechsel die Harnstoffbiosynthese, die Glukoneogenese und die Metabolisierung von Xenobiotika über das Zytochrom-P-450-System [JUNGERMANN et al. 1989]. Die bedeutsamste Fraktion der Nichtparenchymzellen der Leber stellen ortsständige Makrophagen, die Kupffer-Zellen, dar. Sie sind einerseits für die Clearance von Bakterien und deren Toxinen, andererseits für die parakrine Regulation der Parenchymzellfunktion verantwortlich. Die einzelnen zellulären Stoffwechselsysteme verfügen über eine extrem hohe funktionelle Reservekapazität mit entsprechend großer Sauerstoffextraktionsreserve [BIHARI et al. 1987]. Bedeutsam ist das Konzept der Regulation des zonalen hepatozellulären Stoffwechsels über den Sauerstoffpartialdruck (pO_2). Dieser nimmt aufgrund des unidirektionalen Blutflusses bereits unter physiologischen Bedingungen kontinuierlich vom Portalfeld zur Zentralvene entlang der Sinusoide ab. Von wenigen Ausnahmen abgesehen sind an den oxidativen Stoffwechsel gekoppelte energieverbrauchende Prozesse, wie Glukoneogenese oder Harnstoffzyklus, periportal lokalisiert, energieliefernde Prozesse, wie die Glutaminsynthese, hingegen in der bereits unter physiologischen Bedingungen grenzwertig mit Sauerstoff versorgten Perizentralregion [JUNGERMANN 1987].

Eine schematische Darstellung der Verteilung des Sauerstoffpartialdrucks und der Stoffwechselprozesse innerhalb der Leber zeigt die Abbildung 2:

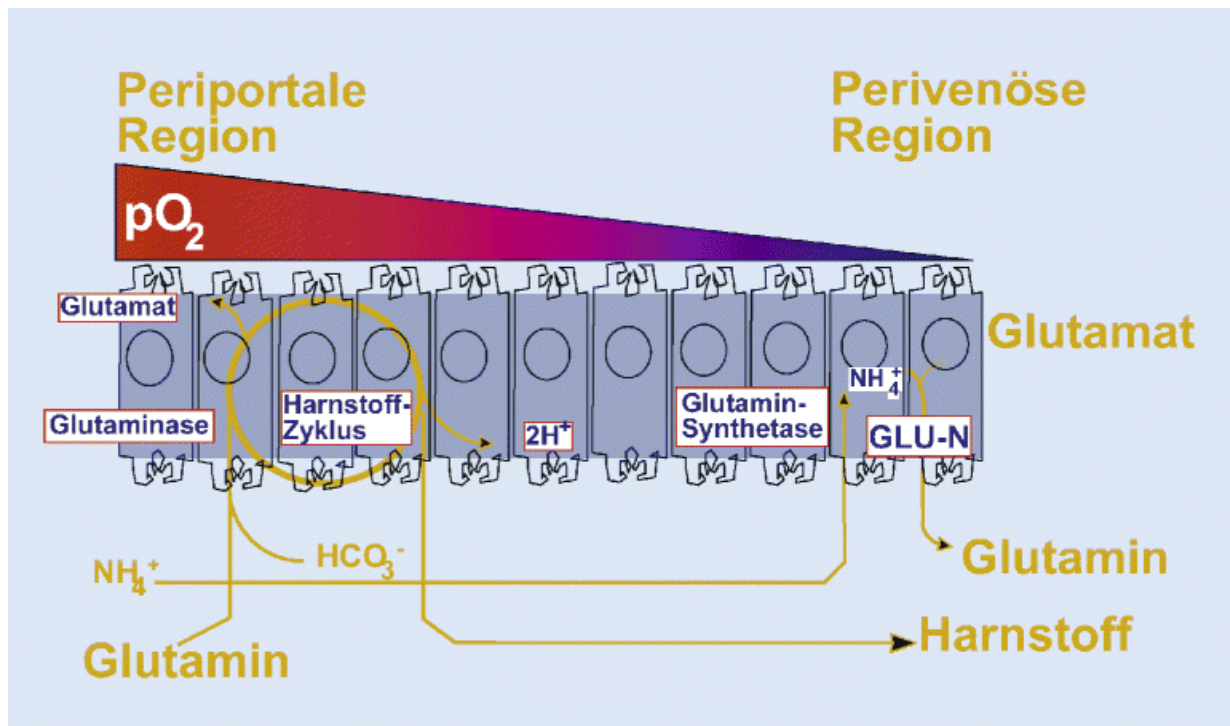


Abb. 2: pO_2 und Stoffwechselfunktionen der Leber

2.1.2 Leberperfusion

Die Leber gehört mit einem Anteil von etwa 25% am Herzzeitvolumen zu den am besten durchbluteten Organen des Körpers [LAUTT et al. 1987]. Obwohl die V. portae mit etwa 70% den größeren Anteil am Gesamtleberblutfluss stellt, beträgt ihr Beitrag zum Sauerstoffangebot an die Leber aufgrund der partiellen Desoxygenierung des Pfortaderblutes bei der Passage durch die Kapillaren des Magen-Darm-Trakts lediglich etwa 50%. Die relativen Anteile der A. hepatica und V. portae an der dualen Blutversorgung der Leber schwanken insbesondere in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme [LAUTT et al. 1987]. Nach Eintritt in die Leberpforte verzweigen sich beide Gefäßbäume parallel bis hin zu den terminalen Venolen und Arteriolen, die im Zentrum des Leberacinus in die Sinusoide münden [LAUTT et al. 1987, MCCUSKEY et al. 1993]. Nach klassischem Verständnis findet die Widerstandsregulation der Lebergefäße auf der Ebene der terminalen Pfortadervenolen bzw. der Leberarteriolen primär unter Kontrolle durch das autonome Nervensystem statt [JUNGERMANN 1987]. Der Fluss in der Pfortader ist daneben wesentlich von der Durchblutung der unpaaren Bauchorgane (Splanchnikusorgane) und damit vom Widerstand in den dem Magen-Darm-Trakt vorgeschalteten Arteriolen abhängig [TAKALA 1996]. Es existieren jedoch auch intrinsische Mechanismen, die eine Regulation des leberarteriellen

Blutflusses und der Pfortader- und damit der Splanchnikusdurchblutung in Abhängigkeit von intrahepatischen Regulationsmechanismen nahe legen. Beispiele hierfür sind die semireziproke Veränderung des Blutflusses in der A. hepatica bei Zu- oder Abnahme des Pfortaderblutflusses (hepatic arterial buffer response) [LAUTT et al. 1987] und die Zunahme des Widerstands in der A. mesenterica bei Anstiegen des Pfortaderdruckes (veno-arterial response) [MITZNER 1974]. Beide Mechanismen tragen zur Sicherstellung einer adäquaten Sauerstoffversorgung der Leber und zur Verhinderung einer Darmkongestion und resultierender Entwicklung einer relativen Hypovolämie unter physiologischen Verhältnissen bei. Tierexperimentelle Studien legen nahe, dass die Dysregulation dieser Kontrollmechanismen unter pathophysiologischen Bedingungen, z. B. bei Sepsis zur Entwicklung eines Darmwandödems und einer Leberdysfunktion beitragen kann [AYUSE et al. 1995, REVELLY et al. 1995]. Neben diesen makrohämodynamischen Regulationsmechanismen scheint die Möglichkeit einer Regulation der Blutflussdistribution innerhalb des sinusoidalen Netzwerks durch eine reversible und graduelle Sinusoidkonstriktion zu bestehen [RENSING et al. 2002]. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann hieraus ein Versagen individueller Sinusoide und damit eine funktionelle Shuntbildung resultieren.

2.2 Krankheitsbilder

2.2.1 Akutes Leberversagen

Die pathophysiologischen Ausführungen zeigen, dass die Funktion der Leber ein komplexes Zusammenspiel aus zellulären Mechanismen und Leberperfusion darstellt. Vielfältige Ursachen auf vaskulärer (Budd-Chiari, Schock), metabolischer (M. Wilson), viraler (Hepatitisinfektion) und toxischer Ebene (Medikamente, Alkohol, Knollenblätterpilzgifte) sowie schwangerschaftsassoziiert (akute Schwangerschaftsfettleber, HELLP(*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet counts*)-Syndrom) können über den Verlust an funktionsfähiger Hepatozytenmasse das klinische Bild eines akuten Leberversagens verursachen. Dies kann zu einer multisystemischen Erkrankung mit Beteiligung aller Organ- und Stoffwechselsysteme führen: hepatorenal, hepatopulmonal, neuro-psychiatrisch, Elektrolyt- und Energiehaushalt. Die Prognose ist trotz Transplantationsraten von 50 % schlecht.

Für die Diagnose akutes Leberversagen werden neben dem Versagen der Teilfunktionen der Exkretion (diagnostiziert anhand der Hyperbilirubinämie) und der Synthese (diagnostiziert anhand der Koagulopathie) das Vorliegen der für Verlauf und Prognose wichtigen extrahepatischen Komplikationen (diagnostiziert anhand der hepatischen Enzephalopathie, HE) benötigt (Abbildung 3). Die zwischen dem Auftreten von Ikterus und Bewusstseinsstörung verstreichende Zeit wird für die prognostisch wichtige Unterscheidung von akutem (Zeit zwischen Ikterus und HE weniger als 2 Wochen) und subakutem (Zeit zwischen Ikterus und HE größer als 2 Wochen) Leberversagen herangezogen. Generell gilt, dass der rasch progrediente Verlauf mit kurzem Zeitintervall zwischen Ikterus und HE mit einer relativ besseren Prognose einhergeht [RIFAI et al. 2003, BAUER et al. 2004].

Die Unterscheidung zwischen akutem, subakutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen ist schematisch in Abbildung 3 dargestellt:

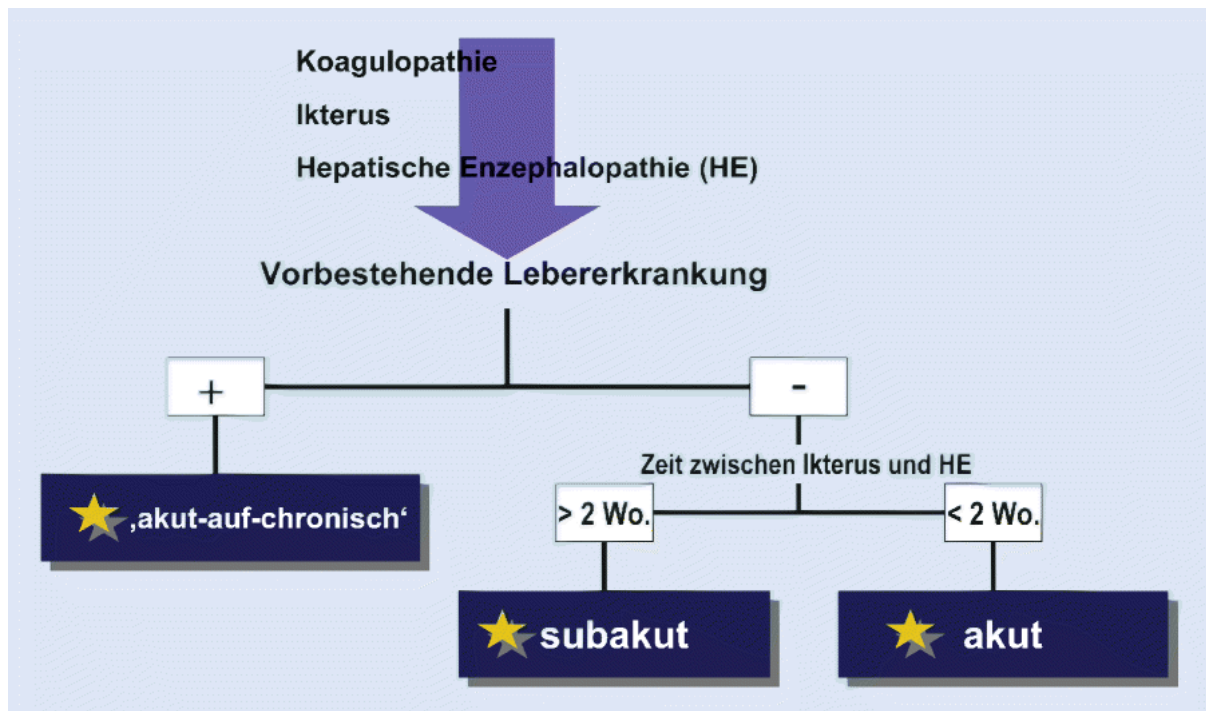


Abb. 3: Differentialdiagnose bei Leberversagen. Das Zeitintervall zwischen Ikterus und hepatischer Enzephalopathie gibt Hinweise auf die Prognose; subakute Verlaufsformen haben eine höhere Letalität.

2.2.2 „Akut-auf-chronisches“ Leberversagen

Das „akut-auf-chronische“ Leberversagen (acute-on-chronic liver failure, ACLV) ist eine plötzliche, schwere, lebensbedrohliche Verschlechterung der Leberfunktion bei Patienten mit einer chronischen vorbestehenden Lebererkrankung. Die Prävalenz der chronischen Lebererkrankung in Deutschland wird auf 0,5-1 % geschätzt [BOKER 2001]. Die häufigste zugrundeliegende Lebererkrankung ist eine irreversible Leberschädigung durch chronischen Alkoholabusus, gefolgt von viralen Hepatitiden (z.B. HBV, HCV), und Autoimmunerkrankungen [LEE 2003]. Ursachen für die Dekompensation einer chronischen Lebererkrankung können einerseits der natürliche Verlauf der Erkrankung sein, zum anderen sind Triggerereignisse wie Zirkulationsstörungen (Pfortaderthrombose, septisch bedingter Schock), Infektionen (Spontan bakterielle Peritonitis, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virus-Infektionen) oder iatrogene Ursachen (Bakteriämie nach Zahnextraktion, Interferon-alpha-Therapie bei chronischer Hepatitis B oder C) bekannt. Charakteristische Komplikationen des

ACLV sind die Entwicklung von Nierenfunktionstörungen, Multiorganversagen, arterielle Hypertonie, disseminierte intravasale Gerinnung oder Störungen der Mikrozirkulation mit konsekutiver Schädigung von extrahepatischen Organen. Alle therapeutischen Maßnahmen zielen darauf ab, die Leberfunktion zu stabilisieren bis eine Verbesserung der Symptome durch Selbstregeneration der Leber eintritt oder ein passendes Organ zur Transplantation zur Verfügung steht [BAUER et al. 2004]. Die 30-Tage Mortalität von Patienten mit einem ACLV ist hoch [LEE 2003], aber die Leber hat das Potential, sich zu regenerieren. Wenn die Patienten die ersten kritischen Wochen der akuten Dekompensation überleben, ist die 5-Lahres Überlebensrate relativ hoch.

2.2.3 Leberversagen nach Lebertransplantation

Die Transplantatdysfunktion (early allograft dysfunction, EAD) nach Lebertransplantation ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden [OLTHOFF 2002]. Dabei zeigen die Patienten das klinische Bild eines akuten Leberversagens (Hyperbilirubinämie, Koagulopathie, Hepatische Enzephalopathie) mit raschem Multiorganversagen.

Es kann ein primäres Transplantatversagen (primary nonfunction, PNF) für den Ausfall der Leberfunktion verantwortlich sein, bei dem es durch lange kalte oder warme Ischämiezeit bei der Transplantation, durch eine Steatosis hepatis des Spenders oder durch höheres Spenderalter (> 50 Jahre) zu einem Ischämie-Reperfusionssyndrom kommt. Die einzige Chance auf Überleben dieser Patienten besteht in einer Re-Transplantation [HETZ et al. 2006].

Als weitere Ursache für eine Transplantatdysfunktion kommt die „early allograft dysfunction“ (EAD) in Betracht, die auf einer akuten Abstoßungsreaktion, vaskulären Störungen, wie dem Verschuß oder „kinking“ der Arteria hepatica oder einer Pfortaderthrombose beruht. Aber auch biliäre Problematiken, beispielsweise eine Gallengangsstenose oder –leakage oder eine ischämische Gallengangsläsion (ischemic bile duct lesion, IBDL) sowie Infektionen und Nebenwirkungen der Immunsuppressiva können für eine frühe Transplantatdysfunktion verantwortlich sein. Im Gegensatz zu den Patienten mit PNF, die ohne Re-Transplantation sterben, werden die wenigsten Patienten mit EAD retransplantiert.

2.2.4 Sepsis

Nach heutigem Wissensstand geht man davon aus, dass die Sepsis eine systemische Abwehrreaktion des Organismus auf eine Infektion ist, im Sinne einer generalisierten Störung zellulärer und subzellulärer Funktionen des Wirtes (host defense failure disease). Diese immunologische Reaktion kann ausgelöst werden durch Zellbestandteile gramnegativer wie grampositiver Bakterien, aber auch durch Pilze oder Viren [BONE 1991]. In der Bemühung, eine standardisierte Terminologie zu erstellen, wurden 1992 auf der Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) Begriffe aus dem Problemkreis Sepsis neu definiert [Bone et al. 1992].

Demnach ist das "systemic inflammatory response syndrom" (SIRS) eine allgemeine, entzündliche Abwehrreaktion auf unterschiedliche Noxen und manifestiert sich durch das Auftreten von mindestens zwei der folgenden Kriterien: Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$, Tachykardie (Herzfrequenz über 90/min), respiratorische Insuffizienz (Tachypnoe, definiert durch eine Atemfrequenz von mehr als 20 Atemzügen/min oder Hyperventilation mit einem $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mm Hg}$) und Veränderungen im weißen Blutbild (Leukozytose $> 12000/\text{mm}^3$ oder Leukozytopenie $< 4000/\text{mm}^3$ oder der Nachweis von mehr als 10 % unreifen neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut). SIRS kann aufgrund einer Vielzahl von Schädigungsmöglichkeiten des Organismus auftreten. Dazu gehören nicht nur Infektionen, sondern auch nichtinfektiöse Ursachen (z.B. Pankreatitis, Trauma, hämorrhagischer Schock oder immunvermittelte Organschäden).

Von einer Sepsis spricht man, wenn die systemisch inflammatorische Reaktion durch eine gesicherte infektiöse Ursache bedingt ist.

Die schwere Sepsis ("severe sepsis") ist gekennzeichnet durch das Auftreten einer Organdysfunktion, einer Hypoperfusion oder einer sepsisinduzierten Hypotension. Die Hypoperfusionszeichen werden definiert als Lactat-Erhöhung, Azidose, Oligurie oder eine akute Veränderung der Bewusstseinslage. Die sepsisinduzierte Hypotension wird definiert als systolischer Blutdruck $< 90\text{ mmHg}$ oder als Abnahme des systolischen Blutdrucks um $> 40\text{ mmHg}$ im Vergleich zum Ausgangswert nach Ausschluß anderer Ursachen.

Der septische Schock ist definiert als septische Hypotension, die trotz adäquater Volumensubstitution persistiert.

Die Sepsis gehört zu den häufigsten Todesursachen auf nicht kardiologischen Intensivstationen [KIRKEBOEN et al. 1999]. Nach Angaben des Center for Disease Control (USA) stieg die Zahl der Sepsisfälle (definiert als systemische Erkrankung, assoziiert mit der anhaltenden Anwesenheit von pathogenen Mikroorganismen oder deren Toxinen im

Blutstrom) in den Jahren zwischen 1979 und 1989 um 139 % von 74 (1979) auf 176 Fälle (1987) pro 100.000 Einwohner [BONE 1991]. 1993 wurde die Zahl der Erkrankungen auf 400.000 geschätzt [HAZINSKI et al. 1993], 1995 erhöhte sich die Zahl der Erkrankungen schon auf 500.000 pro Jahr [PITTET et al. 1996]. Trotz neuem Erkenntnisgewinn und differenzierter Behandlungsmaßnahmen steigt die Inzidenz der Sepsis und des septischen Schocks kontinuierlich an. Mögliche Gründe für die steigende Inzidenz sind der verbreitete Einsatz invasiver Maßnahmen bei Diagnostik, Therapie und Überwachung, wie z.B. intravaskuläre Verweilkatheter, arterielle Katheter und Blasendauerkatheter. Der steigende Einsatz zytotoxischer und immunsuppressiver Medikamente sowie die Zunahme von Infektionen, bedingt durch eine Antibiotikaresistenz des Erregers, begünstigen ebenfalls die Entwicklung einer Sepsis.

Wesentliche Gründe für die Zunahme der Inzidenz sind wahrscheinlich die steigende Anzahl von Intensivpatienten mit multiplen Grunderkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Malignom, Patienten mit hohem Lebensalter, Immunmangelerkrankungen, Autoimmunerkrankungen), die ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen, sowie die Zunahme und Ausweitung operativer Eingriffe [BATES et al. 1997].

2.3 Diagnostische Aspekte

Zur Einschätzung des Ausmaßes der Leberzellschädigung und zur engmaschigen Kontrolle der Therapie stehen, neben dynamischen Tests und dem klinischen Bild des Patienten, folgende statischen Funktionstests zur Verfügung:

2.3.1 Bilirubin

Der überwiegende Teil des Bilirubins stammt aus dem Abbau von Häm und wird albumingebunden zur Leber transportiert. Hier wird es unter Katalyse der Uridindiphosphat-(UDP-)Glucuronyltransferase mit Glucuronsäure zur wasserlöslichen Form (direktes Bilirubin) konjugiert und anschließend über die Gallenwege in den Darm eliminiert. Dort erfolgt die Reduktion zu Urobilinogen, das partiell einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt. Eine Hyperbilirubinämie kann prähepatischen (z. B. Hämolyse), intrahepatischen (Hepatitis, Parenchymschaden) oder posthepatischen Ursprungs (Cholestase) sein. Die Quantifizierung des relativen Anteils an direktem und indirektem Bilirubin in Kombination mit Enzymdiagnostik erlaubt in der Regel eine Differenzierung der Ursachen des Ikterus.

2.3.2 Leberenzyme

Einige der in Leberzellen vorhandenen Enzyme werden im klinischen Alltag zur Beurteilung einer Leberzellschädigung herangezogen, indem ihre Aktivität im Plasma quantifiziert wird. Vereinfacht lassen sie sich in 2 Gruppen einteilen: Enzyme, die das Ausmaß hepatozellulärer Nekrosen widerspiegeln (z. B. Transaminasen) und solche, die primär eine Cholestase anzeigen, wie die alkalische Phosphatase (AP) oder die γ -Glutamyltransferase (γ -GT).

2.3.2.1 Transaminasen

Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) spielen eine wesentliche Rolle im Aminosäurenstoffwechsel, indem sie den reversiblen Transfer der α -Aminogruppe der jeweils entsprechenden Aminosäure zur α -Ketogruppe der Ketoglutarinsäure katalysieren. Transaminasen kommen in unterschiedlicher Konzentration in verschiedenen Geweben vor

und sind auch unter physiologischen Bedingungen im Serum nachweisbar. Hohe Konzentrationen von ALT sind lediglich in der Leber anzutreffen, dagegen besitzen Herzmuskel, Niere, Gehirn, Pankreas, Lunge, Leukozyten und Erythrozyten ebenfalls hohe Konzentrationen an AST. In der Regel sind die Serumtransaminasen bei vielen verschiedenen Lebererkrankungen, wie z. B. akute oder chronische Hepatitiden, Zirrhose, Infektionen, Karzinom oder Alkoholabusus erhöht. Die Höhe des Anstiegs der Serumaktivitäten von Aminotransferasen hat jedoch nur eine geringe Aussagekraft hinsichtlich Prognose der zugrunde liegenden Lebererkrankung. Des Weiteren reflektiert die Aktivität der Serumtransaminasen nur unzureichend das Ausmaß der bestehenden Leberzellnekrose [REICHLING et al. 1988].

2.3.2.2 Laktatdehydrogenase und Glutamatdehydrogenase

Neben den Transaminasen können auch Laktatdehydrogenase (LDH), Glutamatdehydrogenase (GLDH) und andere Enzyme als Marker für hepatozelluläre Schädigungen herangezogen werden. Hiervon ist die GLDH gut geeignet für die Verlaufsbeurteilung einer perizentralen Leberschädigung. Die LDH ist sensitiv, jedoch wenig spezifisch für die Diagnostik einer Leberzellschädigung.

2.3.2.3 Alkalische Phosphatase und γ -Glutamyl-Transferase

Die AP gehört zu einer Gruppe von Enzymen, die die Hydrolyse organischer Phosphatester katalysieren. Sie kommt in den meisten Organen, einschließlich Leber, Knochen, Dünndarm, Niere, Plazenta und Leukozyten vor und wird als Indikator für Cholestase genutzt [KAPLAN 1972]. Mäßig erhöhte Serumaktivitäten finden sich jedoch auch bei akuten oder chronischen Hepatitiden, Leberzirrhose oder Malignomen der Leber. Darüber hinaus kann auch eine Vielzahl von Knochenerkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen oder verschiedene extrahepatische Tumorerkrankungen (z. B. Bronchialkarzinom, Hypernephrom) mit einer Aktivitätserhöhung der alkalischen Phosphatase einhergehen [REICHLING et al. 1988].

Die γ -GT katalysiert den Transfer einer γ -Glutamylgruppe von einem Peptid zu einem anderen oder zu einer L-Aminosäure und ist ebenfalls in vielen verschiedenen Geweben, wie Leber, Niere, Milz, Pankreas, Herz und Gehirn, vorhanden. Auf zellulärer Ebene ist die γ -GT mit der Mikrosomenfraktion und der Plasmamembran assoziiert. Neben einem Anstieg der

Serumaktivität der γ -GT bei Cholestase finden sich auch erhöhte Werte unter Therapie mit antikonvulsiven Medikamenten oder bei chronischem Alkoholkonsum. Alkalische Phosphatase und γ -GT eignen sich zur Verlaufskontrolle bei Lebererkrankungen, die mit einer Cholestase einhergehen, wie beispielsweise der Verschlussikterus.

2.3.3 Quantifizierung der hepatozellulären Syntheseleistung

Neben Bilirubinbestimmung und Enzymdiagnostik werden im klinischen Alltag zusätzlich Parameter der Blutgerinnung (Prothrombinzeit, Thromboplastinzeit) oder Serumalbuminkonzentration zur Beurteilung der hepatozellulären Syntheseleistung herangezogen. Diese Indikatoren charakterisieren das Ausmaß des Verlustes an funktioneller Hepatozytenmasse; eine verminderte Syntheseleistung äußert sich dabei primär in einem Abfall der Gerinnungsfaktoren und des Antithrombin III. Bei progredienter Leberinsuffizienz kommt es zusätzlich zu einer Verminderung des Albumingehalts. Ebenso kann die Serumaktivität der Cholinesterase vermindert sein [BAUER et al. 2004].

2.4 Therapeutische Ansätze

Ein akutes, ein „akut-auf-chronisches“ Leberversagen und die schwere Leberdysfunktion bei Sepsis oder die Transplantatdysfunktion nach Lebertransplantation müssen in der Regel intensivmedizinisch behandelt werden. Dabei stehen neben allgemeinen Therapiemaßnahmen vor allem Prophylaxe und Therapie von Komplikationen im Vordergrund.

Spezifische Therapiemaßnahmen sind nur für wenige Ursachen des Leberversagens möglich; hierzu gehören die Giftelimination bei Intoxikationen, die frühzeitige hochdosierte N-Acetylcystein- (NAC-)Therapie bei Paracetamolintoxikation und die Gabe von Penicillin und Silibinin bei Amatoxinvergiftung. Bei fulminanter Hepatitis B mit Leberversagen kann die antivirale Therapie mit Lamivudin hilfreich sein, bei Herpes-simplex-Virus- (HSV-) oder Zytomegalie- (CMV-)Hepatitis die Gabe von Aciclovir bzw. Ganciclovir [WILLIAMS et al. 2000]. Auch die Entbindung bei schwangerschaftsassoziertem Leberversagen im Rahmen einer akuten Schwangerschaftsfettleber, einer Eklampsie oder einem HELLP-Syndrom ist als kausale Therapie zu werten und sollte frühestmöglich angestrebt werden.

2.4.1 Ernährung

Primäre Ziele der Ernährungstherapie im akuten Leberversagen sind die Verhinderung bzw. Abschwächung einer Katabolie und der Erhalt der Glukosehomöostase. Der Energiebedarf ist im akuten Leberversagen um etwa 20–30% erhöht [SCHNEEWEISS et al. 1993].

Es liegen nur wenige kontrollierte Daten zum bevorzugten Applikationsweg der Nährstoffe vor. Im Einklang mit aktuellen Konzepten zur Ernährungstherapie kritisch kranker Patienten wird auch bei Patienten mit Leberversagen die enterale Zufuhr gegenüber der parenteralen Ernährung favorisiert [KONDRUP et al. 2003]. Insbesondere die Kenntnis über die prognostische Bedeutung nosokomialer Infektionen beim akuten Leberversagen stützt diese Vorgehensweise, da über die Prävention einer Zottenatrophie das Risiko einer bakteriellen Translokation reduziert werden soll. Eine frühe postoperative enterale Ernährung bei Patienten mit schlechter Leberfunktion bei Leberzirrhose (Child B und C) zeigt im Vergleich mit einer totalen parenteralen Ernährung einen positiven Einfluss auf die Darmbarriere, auf die Stickstoffbilanz und den Gewichtsverlust [HU et al. 2003]. Bei Magenentleerungsstörungen sollte die enterale Ernährung über eine endoskopisch platzierte jejunale

Ernährungssonde erfolgen. Bedenken, dass die Einlage einer Ernährungssonde zu einer erhöhten Inzidenz gastrointestinaler Blutungen führen, werden durch Daten in der Literatur nicht gestützt [CABRE et al. 2005, KEARNS et al. 1992].

Bei der parenteralen Ernährung werden Kohlenhydrate nur in Form von Glukose zugeführt. Glukoseersatzstoffe haben trotz beschriebener Insulinresistenz keinen Platz in der Ernährungstherapie, da sie einer hepatischen Umwandlung in Glukose bedürfen. Diese kann im Leberversagen eingeschränkt sein. Glukoseraten von 4 g/kg KG/Tag werden einer Umfrage an 33 europäischen Zentren zufolge in der Praxis häufig eingesetzt [KONDRUP et al. 2003]. Hyperglykämien sollten dabei vermieden werden und ggf. mit zusätzlicher Insulingabe therapiert werden, ähnlich dem Vorgehen bei anderen kritisch kranken Patienten [VAN DEN BERGHE et al. 2001].

Die früher häufig geübte Zurückhaltung bei der Zufuhr von Fetten scheint nicht gerechtfertigt zu sein. Die Clearance der Fette ist weder beim chronischen Leberversagen bei schwerer Leberzirrhose, noch bei akuter Leberdysfunktion in der Sepsis reduziert [DRUML et al. 1998, DRUML et al. 1995].

Die Aminosäurezufuhr bei Patienten mit schwerer HE bei Leberzirrhose beträgt in klinischen Studien 0,6-1,2 g/kg KG/Tag oder mehr [PLAETH et al. 1999]. Bei Zeichen der Mangelernährung werden auch für Patienten mit HE I–II. Grades bis zu 1,5 g/kg KG/Tag empfohlen [PLAETH et al. 1999].

Das metabolische Monitoring sollte neben der regelmäßigen Blutzuckerbestimmung eine Kontrolle der Laktat-, Ammoniak- und Triglyzeridwerte umfassen. Auch der Elektrolythaushalt muss engmaschig überwacht werden; Hypophosphatämien sind bei der Paracetamolintoxikation aber auch beim „akut-auf-chronischen“ Leberversagen bei Alkoholabusus häufig [BUGG et al. 1998]. Insbesondere beim „akut-auf-chronischen“ Leberversagen muss auch mit anderen Vitaminedefiziten (wasser- und fettlösliche) und Elektrolytstörungen (Hypomagnesiämie) gerechnet werden [PLAETH et al. 1999, KONDRUP et al. 2003]. Aus diesem Grund sollten Wasser- und fettlösliche Vitamine und Spurenelemente substituiert werden [PLAETH et al. 1999].

2.4.2 Gerinnungssubstitution

Zum Bild des akuten Leberversagens gehören schwere Gerinnungsstörungen. Dabei sind auch die Inhibitoren der Gerinnung vermindert. Begleitend entwickelt sich häufig ein erhöhter Verbrauch der Gerinnungsfaktoren im Sinne einer disseminierten intravasalen Koagulopathie. Obwohl keine kontrollierten Studien vorliegen, wird deshalb zur Prophylaxe insbesondere der intrazerebralen und intraabdominellen Blutungen eine Substitutionsbehandlung durchgeführt. Angestrebt werden dabei Quick-Werte von über 20% [BOKER 2001, RIFAI et al. 2003]. Bei invasiven diagnostischen und therapeutischen Interventionen (z. B. Aszitespunktion, Anlage einer Sonde zur Hirndruckmessung) sollten höhere Werte angestrebt werden.

Rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa) kann im Leberversagen die Prothrombinzeit innerhalb einer Stunde normalisieren und konsekutiv Blutungskomplikationen reduzieren. Dies gelingt auch bei Koagulopathien, die trotz kontinuierlicher Fresh-frozen-plasma (FFP)-Gabe persistieren. Insbesondere bei Gefahr einer Volumenüberladung stellt rFVIIa eine Alternative zur FFP-Gabe dar. Über unerwünschte Nebenwirkungen wurde nicht berichtet [BROWN et al. 2003].

2.4.3 Hirndrucktherapie

Die Therapie des erhöhten Hirndrucks bei Leberversagen umfasst im Wesentlichen die Maßnahmen, die auch bei anderen mit einem erhöhten Hirndruck einhergehenden Krankheitsentitäten empfohlen werden, wie 30°-Oberkörperhochlagerung, Vermeidung von Hyperkapnie, Aufrechterhaltung eines ausreichenden arteriellen Mitteldrucks zur zerebralen Perfusion und die Gabe osmotischer Diuretika.

Bei Hepatischer Enzephalopathie III/IV. Grades ist wegen eingeschränkter Schutzreflexe häufig eine endotracheale Intubation notwendig. Unter invasiver Beatmungstherapie muss auf eine ausreichende Analgosedierung geachtet werden. Die Hyperventilation ist dabei der Therapie von Hirndruckspitzen vorbehalten.

Die Anlage einer Drucksonde sollte bei höhergradiger Hepatischer Enzephalopathie (z. B. IV. Grades) in Erwägung gezogen werden, birgt aber die Gefahr einer intrakraniellen Blutung.

2.4.4 Laktulose

Die Gabe von Laktulose dient der Ansäuerung des Darminhalts und der Beschleunigung der Darmpassage. Auch Einläufe mit Laktulose und Reinigungseinläufe, insbesondere nach gastrointestinaler Blutung, verfolgen diesen Zweck. Durch Erniedrigung des pH-Werts im Kolon wird die Ammoniakbildung durch Supprimierung Urease-produzierender Bakterien reduziert und die Resorption durch Bildung schlecht resorbierbarer Ammoniumionen vermindert.

2.4.5 N-Acetylcystein

Bei der Behandlung der Paracetamolintoxikation gehört die hochdosierte NAC-Gabe zur Standardtherapie. Auch in der Therapie des akuten Leberversagens anderer Ätiologie und der Leberdysfunktion bei Sepsis wird von einzelnen Arbeitsgruppen die hochdosierte Verabreichung propagiert. Eine ausreichende Evidenz hierzu fehlt allerdings trotz zahlreicher theoretischer Vorteile. So kann NAC zytoprotektive und antioxidative Effekte direkt [BORGSTROM et al. 1986] und über die Aufrechterhaltung der zellulären Glutathionreserve [ARUOMA et al. 1989] entfalten.

2.4.6 Prostaglandin E1 und Iloprost

Prostaglandin E1 und Iloprost werden zur Verbesserung der Splanchnikusperfusion empfohlen. Für beide Substanzen gilt ähnliches wie für NAC. In verschiedenen Studien konnte insbesondere beim septischen Schock eine Verbesserung einzelner Surrogatparameter gezeigt werden. So verbessert Iloprost hier reversibel die Plasmaeliminationsrate von Indozyaningrün als Zeichen einer verbesserten Leberfunktion und -perfusion [LEHMANN et al. 2000]. Beim Schwein steigert Iloprost in der Endotoxinämie den Leberblutfluss und schwächt die Endotoxin-induzierten Störungen des zellulären Energiestoffwechsels ab; die erhöhte endogene Glukoseproduktion der Leber und die verminderte hepatische Laktataufnahme werden normalisiert [TRAGER et al. 2000]. Auch bei Patienten mit septischem Schock konnte unter Iloprostinfusion eine reversible Erhöhung des Blutflusses und der DO_2 im Splanchnikusgebiet und eine Reduktion der endogenen Glukoseproduktion nachgewiesen werden [KIEFER et al. 2001]. Eine Erhöhung des portalen Blutflusses wurde bei Patienten mit peripher arterieller Verschlusskrankheit gezeigt [ZARDI

et al. 2003]. Prostaglandin E1 konnte jedoch in einer kleinen Gruppe von Patienten mit fulminantem Leberversagen die Mortalität nicht senken [STERLING et al. 1998].

2.4.7 Vasopressoren beim hepatorenenalen Syndrom

Das rasch progrediente Hepatorenale Syndrom (HRS) Typ I ist eine lebensbedrohliche Komplikation bei Patienten mit fortgeschrittener Leberinsuffizienz und portaler Hypertension, die mit einer Letalität von 90% einhergeht. Man vermutet, dass der arteriellen Vasodilatation im Splanchnikusgebiet, hervorgerufen durch eine erhöhte Stickstoffmonoxid (NO)-Produktion, eine bedeutende Rolle in der Pathogenese des HRS zukommt. Die resultierende relative Hypovolämie im arteriellen System führt zur Minderperfusion der Nieren mit konsekutiver Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathoadrenergen Systems. Vasopressoren könnten in diesen pathophysiologischen Mechanismus günstig eingreifen, indem sie die Vasodilatation im Splanchnikusgebiet vermindern. Eine retrospektive Multizenterstudie untersuchte den Einfluss von Terlipressin, einem Vasopressinanalogen, auf den Verlauf des HRS Typ I an 99 Patienten [MOREAU et al. 2002]. Bei 60% der Patienten konnte eine Verbesserung der Nierenfunktion erreicht werden; die mittlere Überlebenszeit betrug 3 Wochen, die Letalität nach 1 Monat 60%. Mit der Kombination von Terlipressin und Albumin überlebten in einer Pilotstudie 7 von 9 Patienten [URIZ et al. 2000], in einer anderen Untersuchung überlebten in der Terlipressingruppe 5 von 12 Patienten vs. 0 von 12 in der Standardtherapiegruppe [SOLANKI et al. 2003]. Auch mit Noradrenalin in der Kombination mit Albumin und Furosemid fielen die Serumkreatininspiegel ab, und die Kreatininclearance sowie die Natriumausscheidung im Urin stiegen signifikant an. Parallel dazu fielen die Renin- und Aldosteronkonzentrationen im Plasma ab. Bei 10 der 12 untersuchten Patienten war das HRS reversibel; insgesamt 5 Patienten verstarben [DUVOUX et al. 2002]. Die längerfristige Anwendung von Vasokonstriktoren kann beim HRS die Restitutorate erhöhen. Dies funktioniert insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Albumin [ORTEGA et al. 2002], ein Hinweis auf die Wichtigkeit einer adäquaten Volumenexpansion und ausreichender Füllungsdrücke.

2.4.8 Albumin

Die Therapie mit Albumin bei Patienten mit Lebererkrankungen wurde in den letzten Jahrzehnten kontrovers diskutiert. Aktuell haben mehrere randomisierte Untersuchungen und Pilotstudien einen positiven Effekt des Albumins in der Therapie des HRS und der spontan bakteriellen Peritonitis (SBP) gezeigt [ORTEGA et al. 2002, SORT et al. 1999].

2.4.9 Selektive Darmdekontamination und Antibiotikaprophylaxe

Die orale und enterale Gabe schwer oder nichtresorbierbarer Antibiotika und Antimykotika zusammen mit einer initialen systemischen Antibiotikaapplikation im Sinne einer selektiven Darmdekontamination kann bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation die Mortalität senken [D'AMICO et al. 1998, KRUEGER et al. 2002]. Die Datenlage zum akuten Leberversagen ist eher spärlich. Zwar kann mit Hilfe einer selektiven Darmdekontamination die Häufigkeit der Infektion mit Keimen der Darmflora reduziert werden [SALMERON et al. 1992], bei gleichzeitiger systemischer Antibiose konnte jedoch kein zusätzlicher Nutzen gezeigt werden [ROLANDO et al. 1996]. Im Rahmen einer gastrointestinalen Blutung bei Patienten mit Leberzirrhose zeigt eine Metaanalyse eine signifikant geringere Infektionsrate und Mortalität [SOARES-WEISER et al. 2002].

2.4.10 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) ist ein interventionelles Verfahren zur Senkung des Pfortaderhochdrucks. Unter radiologischer Kontrolle wird mit einem Stent eine Verbindung zwischen einer Lebervene und einem Pfortaderast geschaffen. Im Gegensatz zu entsprechenden chirurgischen Verfahren ist der TIPS mit einer geringeren operativen Mortalität verbunden.

Die Anlage eines TIPS kann bei akutem Leberversagen auf dem Boden eines Budd-Chiari-Syndroms durch Senkung des Pfortaderhochdrucks zu einer Stabilisierung der Patienten und einer verbesserten Überlebensrate führen, wenn die medikamentöse Therapie inklusive Thrombolyse versagt [OPITZ et al. 2003, PERELLO et al. 2002]. Die Anlage eines TIPS schließt dabei eine Lebertransplantation nicht aus; er kann im Gegenteil als Überbrückung bis zur Verfügbarkeit eines Organs dienen [GANGER et al. 1999].

2.5 Weitere Therapieoptionen

Die dargestellten Literaturbefunde belegen ein komplexes Zusammenspiel einer Vielzahl beeinflussender Faktoren auf das Fortschreiten des Leberzellzerfalls und das Auftreten von Komplikationen. Die oben dargestellten therapeutischen Ansätze sind im Einzelnen effizient und haben sich in der klinischen Praxis bewährt. Fraglich bleibt aber, ob durch weitere Therapieoptionen mit dem Ziel der Optimierung der Leberperfusion und vorübergehenden Unterstützung der Leberzellfunktion eine Verbesserung der Gesamtfunktion der Leber, gemessen mit dem Globalparameter PDR_{ICG} , erreicht werden kann.

2.5.1 Periduralanästhesie

Die Periduralanästhesie ist ein Routineverfahren zur regionalen Anästhesie von peripheren Nerven auf Segmentebene. Hierbei wird ein Lokalanästhetikum in den mit Fett und Venenplexus gefüllten Raum oberhalb der Dura mater des Rückenmarks gespritzt. Innerhalb dieses Epiduralraumes verteilt sich das Anästhetikum sowohl nach kranial wie nach kaudal um einige Segmente und anästhesiert die Nerven, die durch diesen Raum ziehen. Durch die Einlage eines Katheters in den Epiduralraum ist es möglich, kontinuierlich oder intermittierend Anästhetika zu applizieren. Je nach Höhe der Punktionsstelle wird zwischen thorakaler und lumbaler Periduralanästhesie unterschieden. Etabliert hat sie sich in der Geburtshilfe, bei chirurgischen Eingriffen an der unteren Extremität, gynäkologischen oder urologischen Eingriffen sowie zur postoperativen oder posttraumatischen Schmerzbehandlung und in der Langzeitschmerztherapie bei onkologischen Patienten.

Nach wie vor umstritten ist der Effekt der Epiduralanästhesie auf die Splanchnikusperfusion. In den meisten Studien wird über einen günstigen Effekt berichtet, der aus einem Anstieg des regionalen Blutflusses und einer Zunahme des Magen-pH unter Epiduralanästhesie resultiert [PIPER et al. 2000, KAPRAL et al. 1999]. Experimentelle Arbeiten am Tiermodell konnten mit Hilfe der intravitalen Mikroskopie zeigen, dass der Blutfluss der Darmmukosa unter thorakaler Epiduralanästhesie anstieg [SIELENKAMPER et al. 2000]. Andere zeigten, dass unter lumbaler Epiduralanästhesie die intestinale Vasokonstriktion durch einen kompensatorischen Anstieg der Sympathikusaktivität im Splanchnikusgebiet herrührt [HOGAN et al. 1995]. Demnach kann eine günstige Beeinflussung des Blutflusses der

gastrointestinalen Mukosa nur erwartet werden, wenn die durch eine Epiduralanästhesie betroffenen Segmente auch mit der segmentalen Versorgung des entsprechenden Organs übereinstimmen [SIELENKAMPER et al. 2000, KAPRAL et al. 1999].

Da der Einfluss einer Periduralanästhesie auf die Leberdurchblutung von der Höhe der Punktion abhängt, war es das Ziel des ersten Abschnitts unserer Untersuchung, zur Überprüfung des Konzepts den Einfluss einer thorakalen bzw. lumbalen Periduralanästhesie auf die PDR_{ICG} bei lebergesunden Patienten zu untersuchen.

2.5.2 Standard- und zielgerichtete Therapie bei schwerer Sepsis

Ein wesentliches Ziel in der Behandlung kritisch kranker Patienten stellt die Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der Organdurchblutung und –funktion dar. Der Optimierung der kardialen Vor- und Nachlast und der Kontraktilität des Herzens kommen zur Herstellung eines ausreichenden Herzzeitvolumens, einer wesentlichen Determinante des globalen Sauerstoffangebotes, eine besondere klinische Bedeutung zu. Zum Erzielen der hämodynamischen Vorgaben werden dabei als Standardtherapie einerseits Volumengabe und die frühe Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, andererseits positiv-inotrope Substanzen eingesetzt. Nach neueren Erkenntnissen von Rivers et al. konnte gezeigt werden, dass sich eine sehr frühzeitige Optimierung der Kreislaufverhältnisse („early goal directed therapy“) günstig auf das Organversagen auswirkt [RIVERS et al. 2001]. Deshalb wird bei der zielgerichteten Therapie bei Hinweisen auf eine beeinträchtigte Sauerstoffverfügbarkeit, wie die Entwicklung einer Laktatazidose und der Abfall der gemischt- oder zentralvenösen Sättigung, eine möglichst rasche Optimierung der Kreislauf- und Sauerstofftransportvariablen angestrebt.

Über die genauen Auswirkungen einer zielgerichteten Therapie versus der Standardtherapie auf die globale Leberfunktion bei Sepsis liegen bisher jedoch keine Daten vor, weshalb es das Ziel des zweiten Abschnitts unserer Untersuchung war, den Verlauf der PDR_{ICG} unter Standardtherapie und unter zielgerichteter Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis zu untersuchen.

2.5.3 Vasopressin-Therapie im septischen Schock

Der septische Schock zeichnet sich in der Regel durch einen biphasischen Verlauf aus. Die charakteristischen Veränderungen während der hyperdynamen Phase des septischen Schocks sind gekennzeichnet durch einen Abfall des mittleren arteriellen Drucks bei normalem oder erhöhtem HZV und einer Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes, wahrscheinlich bedingt durch die Aktivierung des unspezifischen Immunsystems mit exzessiver Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren [PRIELIPP et al. 1991a, PRIELIPP et al. 1991b]. Das Terminalstadium des septischen Schocks, die hypodyname Phase („cold shock“), ist heute bei Anwendung aller intensivmedizinischen Maßnahmen ein eher seltenes Ereignis und mit einer schlechten Prognose für den Patienten verbunden. Typisch für die hyperdyname Phase des septischen Schocks ist die periphere Vasodilatation, bedingt durch die verminderte Ansprechbarkeit des Gefäßsystems auf Vasokonstriktoren, vor allem Katecholamine („unresponsive hypotension“), wahrscheinlich bedingt durch die massive Ausschüttung von Stickstoffmonoxid [BAUER et al. 1995].

In dieser Phase ist möglicherweise der Einsatz des Medikaments Vasopressin indiziert, wenn eine therapierefraktäre Hypotonie bei ausgeglichenem Volumenstatus trotz Noradrenalin dosierungen von mehr als 0,5-1 µg/kg/min oder das Auftreten von Tachykardien und Tachyarrhythmien unter Noradrenalin vorliegen. Vasopressin wirkt über V_{1a} -Rezeptoren vasokonstriktiv. Diese Wirkung scheint im Gegensatz zur adrenergen Wirkung auch unter Azidose erhalten zu sein. Möglicherweise bewirkt Vasopressin über V_{1a} -Rezeptoren auf Kardiomyozyten eine Steigerung der Inotropie. Vasopressoren können die Vasodilatation im Splanchnikusgebiet vermindern und so in den pathophysiologischen Mechanismus der Entstehung eines Hepatorenalen Syndroms eingreifen, indem sie der aus einer erhöhten NO-Produktion entstehenden Vasodilatation und nachfolgenden relativen Hypovolämie im arteriellen System entgegensteuern. Über V_2 -Rezeptoren bewirkt Vasopressin eine Zunahme der Resorption von freiem Wasser in den distalen Tubuli und den Sammelrohren. Oft kommt es dennoch zu einer Steigerung der Diurese durch eine selektive Vasokonstriktion im Bereich der efferenten Arteriolen, die V_{1a} -Rezeptoren vermittelt ist und zu einer Erhöhung des glomerulären Filtrationsdruckes führt. Über V_{1b} -Rezeptoren bewirkt Vasopressin eine vermehrte ACTH-Ausschüttung der Adenohypophyse und eine Zunahme der Insulinsekretion der Inselzellen des Pankreas.

Bisher unklar ist, ob es durch die Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet bedingt durch eine Therapie mit Vasopressin zu einer Beeinflussung der Leberperfusion kommt. Deshalb war es das Ziel dieses Abschnitts der Arbeit, den Verlauf der PDR_{ICG} unter Therapie mit Vasopressin im septischen Schock zu untersuchen.

2.5.4 MARS bei akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen und bei Leberversagen nach Transplantation

Wie bereits beschrieben (s. Seite 12), wird bei diesem Verfahren der extrakorporalen Leberunterstützung das Blut maschinell von im Leberversagen kumulierenden toxischen Substanzen gereinigt.

Mögliche Einsatzgebiete der MARS-Therapie beinhalten das akute und „akut-auf-chronische“ Leberversagen und das postoperative Leberversagen nach Transplantation.

Ob es durch die MARS-Therapie zu einer Verbesserung der Leberfunktion und Leberdurchblutung kommt, gemessen anhand der PDR_{ICG} , ist bisher nicht geklärt und war Ziel des dritten Abschnitts der vorliegenden Untersuchung.

FRAGESTELLUNG

Im Detail liegen der Arbeit folgende Fragestellungen zugrunde:

1. Wie verhält sich die Leberfunktion und Leberdurchblutung bei lebergesunden abdominalchirurgischen und urologischen Patienten unter dem Einfluss einer thorakalen bzw. lumbalen Periduralanästhesie?
2. Kann eine günstige Beeinflussung der Leberfunktion bei Patienten mit einem Leberversagen im Rahmen einer schweren Sepsis durch eine zielgerichtete Therapie und durch den Einsatz von Vasopressin bei Patienten im septischen Schock erreicht werden?
3. Welche Bedeutung hat die Therapie mit dem extrakorporalen Leberunterstützungssystem MARS bei Patienten mit akutem Leberversagen (akut, „akut-auf-chronisch“, post transplantationem)?

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1 Patienten

Die vorliegenden Untersuchungen wurden prospektiv an insgesamt 62 konsekutiven erwachsenen Patienten beiderlei Geschlechts durchgeführt, die im Zeitraum von November 2002 bis Juni 2006 auf der anaesthesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar behandelt wurden.

Von den 62 Patienten wurde bei 34 (54,8 %) lebergesunden Patienten die Leberfunktion unter Einfluss einer Periduralanaesthesie untersucht; 17 (27,4 %) von ihnen erhielten eine thorakale und 17 Patienten eine lumbale Periduralanaesthesie.

15 Patienten (24,2 %) litten an einer Leberfunktionsstörung im Rahmen einer schweren Sepsis; 4 von ihnen (6,5 %) wurden mit Standardtherapie und 3 (4,8 %) mit zielgerichteter Therapie behandelt. 8 Patienten (12,9 %) wurden im septischen Schock mit Vasopressin therapiert.

7 Patienten (11,3 %) erlitten ein akutes oder „akut-auf-chronisches“ Leberversagen und 6 Patienten (9,7 %) erkrankten an einem Leberversagen nach Lebertransplantation; diese 13 Patienten (21 %) erhielten eine extrakorporale Leberunterstützungstherapie mit MARS.

| Anzahl der Patienten | Krankheitsbild | Therapiekonzept |
|----------------------|---|------------------------------|
| 17 | Lebergesunde | Thorakaler Periduralkatheter |
| 17 | Lebergesunde | Lumbaler Periduralkatheter |
| 4 | Schwere Sepsis | Standardtherapie |
| 3 | Schwere Sepsis | Zielgerichtete Therapie |
| 8 | Septischer Schock | Vasopressintherapie |
| 7 | Akutes oder „akut-auf-chronisches“ Leberversagen | MARS |
| 6 | Lebertransplantatdysfunktion | MARS |

Tabelle 1: Verteilung der Krankheitsbilder und Therapiekonzepte auf die 62 untersuchten Patienten.

3.1.1 Lebergesunde Patienten mit Periduralkatheter

Untersucht wurden insgesamt 34 erwachsene Patienten beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Alter von 68 Jahren, die vor Narkoseeinleitung für eine allgemeinchirurgische, gynäkologische oder urologische Operation einen Periduralkatheter zur postoperativen Schmerztherapie erhielten. Die Anlage des Periduralkatheters erfolgte entsprechend dem Operationsgebiet bei 17 Patienten thorakal (Th 7/8 bis Th 11/12) und bei 17 Patienten lumal (L1/2 bis L3/4). Die Patienten wurden postoperativ intubiert und beatmet vom OP-Saal auf die anästhesiologische Intensivstation verlegt.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien mussten zur Aufnahme in die Studiengruppe erfüllt sein:

Einschlusskriterien:

- Alter > 18 Jahre und < 80 Jahre
- Intensivpflichtige Patienten
- Nachbeatmung nach Operation notwendig

Ausschlusskriterien:

- Kontraindikation für die Anlage eines Periduralkatheters:
 - Störung der Blutgerinnung
 - Infektion an der Punktionsstelle
 - Schock
 - Sepsis
 - Hypovolämie
 - Vorbestehende neurologische Erkrankungen
- Applikation eines Lokalanästhetikums über den Periduralkatheter vor Aufnahme auf die Intensivstation über die Gabe einer präoperativen Testdosis hinaus
- Vorbestehende Lebererkrankung

3.1.2 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock

3.1.2.1 Patienten mit schwerer Sepsis

Es wurden 7 erwachsene Patienten beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Alter von 66 Jahren untersucht, die mindestens zwei der nachfolgend aufgeführten Sepsis-Kriterien aufwiesen:

- Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
- Atemfrequenz $> 20/\text{min}$ oder $\text{paco}_2 < 32\text{ mm Hg}$ oder $\text{p}_a\text{O}_2/\text{FiO}_2 < 200$ bei maschineller Beatmung
- Leukozyten $> 12.000/\mu\text{l}$ oder $< 4.000/\mu\text{l}$, $> 10\%$ unreife Zellen

Die Patienten wurden nach Diagnosestellung „Sepsis“ in zwei Gruppen randomisiert:

Die eine Gruppe erhielt die Standardtherapie (s. Seite 45), bei den Patienten der anderen Gruppe wurde eine zielgerichtete Therapie (s. Seite 46) durchgeführt.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien mussten zur Aufnahme in die Studiengruppe erfüllt sein:

Einschlusskriterien:

- Intensivpflichtige Patienten mit maschineller Beatmung
- Sepsis und Laktat $> 3\text{ mmol/l}$ und systolischer arterieller Blutdruck $< 90\text{ mm Hg}$ und
- $\text{PDR}_{\text{ICG}} \leq 16\%/\text{min}$

Ausschlusskriterien:

- Alter < 18 oder > 80 Jahre
- Schwangerschaft
- Akute zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Akute Koronarsyndrome
- Akute gastrointestinale Blutungen
- Status asthmaticus
- Schwerwiegende vorbestehende Lebererkrankungen
- Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit

3.1.2.2 Patienten mit septischem Schock

Im folgenden Abschnitt wurde an 8 erwachsenen Patienten beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Alter von 67 Jahren, die wegen eines septischen Schocks auf der anästhesiologischen Intensivstation behandelt wurden, der Verlauf der PDR_{ICG} unter Einfluss von Vasopressin (Pitressin[®], Parke-Davis GmbH, Karlsruhe) untersucht.

Die Diagnose „septischer Schock“ wurde dann gestellt, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren:

Schwere Sepsis und

- systolischer Blutdruck < 90 mm Hg
- Blutdruckabfall von > 40 mm Hg ohne andere Ursache
- Einsatz von Vasopressoren

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien mussten zur Aufnahme in die Studiengruppe erfüllt sein:

Einschlusskriterien:

- Intensivpflichtige Patienten und
- Septischer Schock und
- Bedarf an Noradrenalin $\geq 0,5 \mu\text{g/kg/min}$

Ausschlusskriterien:

- Alter < 18 oder > 80 Jahre
- Schwangerschaft
- Akute zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Akute Koronarsyndrome
- Akute gastrointestinale Blutungen
- Status asthmaticus
- Schwerwiegende vorbestehende Lebererkrankungen
- Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit

3.1.3 Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen und mit Leberversagen nach Lebertransplantation

3.1.3.1 Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen

Untersucht wurden 7 erwachsene Patienten beiderlei Geschlechts mit einem mittleren Alter von 42 Jahren, die wegen eines akuten oder „akut-auf-chronischen“ Leberversagens auf der anästhesiologischen Intensivstation behandelt wurden.

Dabei war es bei zwei Patienten durch eine Fundus- bzw. Ösophagusvarizenblutung zur Exazerbation einer äthyltoxischen Leberzirrhose gekommen, bei einem Patienten führte eine Staphylococcus aureus-Peritonitis zur Entwicklung eines akuten Leberversagens bei chronischer Alkoholhepatitis. Die dritte Patientin erlitt ein Leberversagen bei Morbus Wilson. Ein Patient erlitt ein Leberversagen bei akuter Leberzellnekrose im Rahmen einer fulminanten Hepatitis B-Infektion. Bei einem Patienten war es nach einem Hitzschlag mit fulminanter Rhabdomyolyse zum Leberversagen gekommen. Ein weiterer Patient erlitt ein Leberversagen nach Hemihepatektomie wegen eines Klatskin-Tumors.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien mussten zur Aufnahme in die Studiengruppe erfüllt sein:

Einschlusskriterien:

- $PDR_{ICG} \leq 8 - 10 \text{ \%/min}$ und
- Serumbilirubin $\geq 8 - 10 \text{ mg/dl}$ und
- $INR \geq 2$ oder Hepatorenales Syndrom oder Hepatische Enzephalopathie > II. Grades (Somnolenz, Agitiertheit)

Ausschlusskriterien:

- Aktive Blutungen
- Schwere Koagulopathie, Thrombozytopenie $< 50.000/\mu\text{l}$
- Arterieller Mitteldruck $< 55 \text{ mm Hg}$ trotz Therapie mit Vasopressoren

3.1.3.2 Patienten mit Leberversagen nach Lebertransplantation

Es wurden 6 erwachsene männliche Patienten mit einem mittleren Alter von 50 Jahren untersucht, die in der Klinik für Allgemeinchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar orthotop lebertransplantiert und postoperativ auf der anästhesiologischen Intensivstation behandelt wurden.

Die Indikation zur Lebertransplantation war bei allen Patienten ein chronisches Leberversagen; vier der Patienten litten an einem hepatozellulären Karzinom, bei dreien von ihnen bedingt durch eine virale Hepatitis, bei einem Patienten auf dem Boden einer Hämochromatose. Ein Patient wurde wegen einer kryptogenen Leberzirrhose transplantiert, ein weiterer Patient litt an einer Leberzirrhose bei primär sklerosierender Cholangitis.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien mussten zur Aufnahme in die Studiengruppe erfüllt sein:

Einschlusskriterien:

- $PDR_{ICG} \leq 8 - 10 \text{ \%/min}$ und
- Serumbilirubin $\geq 8 - 10 \text{ mg/dl}$ und
- $INR \geq 2$ oder Hepatorenales Syndrom oder Hepatische Enzephalopathie > II. Grades (Somnolenz, Agitiertheit)

Ausschlusskriterien:

- Aktive Blutungen
- Schwere Koagulopathie, Thrombozytopenie $< 50.000/\mu\text{l}$
- Arterieller Mitteldruck $< 55 \text{ mm Hg}$ trotz Therapie mit Vasopressoren

3.2 Messung der PDR_{ICG}

Verwendet wurde ICG von der Firma Pulsion (ICG-Pulsion, Pulsion Medical Systems AG, München). Die Messung der PDR_{ICG} erfolgte mit dem „LIMON“-Monitor (Pulsion Medical Systems AG, München). Dabei handelt es sich um eine Technik, die pulsdensitometrisch über einen Sensor sowohl die Plasmaverschwinderate, die Retentionsrate extrapoliert auf 15 min, die Blutclearance und das zirkulierende Blutvolumen misst. Zusätzlich wird die arterielle Sauerstoffsättigung und die Pulsfrequenz bestimmt.

Die Elimination von ICG nach Bolusinjektion folgt einer Kinetik erster Ordnung; hierbei ist die Geschwindigkeit der Abnahme der ICG-Plasmakonzentration proportional zur jeweiligen ICG-Plasmakonzentration. Dieser zeitliche Verlauf lässt sich mathematisch als Exponentialfunktion beschreiben, mit deren Hilfe eine typische Indikatorverdünnungskurve dargestellt werden kann. Nach logarithmischer Transformation der Kurve wird der Abfall der Konzentration als Gerade mit negativer Steigung charakterisiert. Die Ausgangskonzentration von ICG im Serum wird auf 100 % normalisiert; die negative Steigung der Geraden beschreibt die prozentuale Abnahme der ICG-Serumkonzentration über die Zeit (Plasmaverschwinderate).

Nach einer einzelnen Bolusinjektion zwischen 0,5 mg/kg KG und 5 mg/kg KG beträgt die PDR_{ICG} beim gesunden Erwachsenen 18 - 25 %/min. Eine PDR_{ICG} unter 17 %/min beim Erwachsenen und 22 %/min beim Neugeborenen gelten als pathologisch.

Der Sensor wurde lichtgeschützt entweder an einem Finger, einem Ohrläppchen oder an der Wange der Patienten platziert (Abbildung 4). Bei stabilem Signal wurde der Messvorgang gestartet und 0,25-0,5 mg/kg KG ICG nach vorheriger Verdünnung mit 5 ml Aqua ad injectabile zügig zentralvenös injiziert. Danach war der Kurvenverlauf der PDR_{ICG} am Limon-Monitor zu beobachten und nach maximal 10 Minuten lagen die Messergebnisse vor.



Abb. 4: „Limon“-Monitor und Sensor der Firma Pulsion Medical Systems AG, München

Prinzip der Pulsdensitometrie:

Die Pulsdensitometrie basiert auf dem 1972 von Takuo Aoyagi entwickelten Prinzip der Pulsoxymetrie:

Die Oxymetrie bezeichnet die Messung der prozentualen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins. Das spektrophotometrische Verfahren basiert auf dem Lambert-Beer-Gesetz, nach dem die Extinktion (Schwächung eines Lichtstrahls) dem Produkt aus Schichtdicke der Lösung, Extinktionskoeffizienten und Konzentration der gelösten Substanz entspricht.

Bei der Oxymetrie wird angenommen, dass Hämoglobin nur aus oxygeniertem und desoxygeniertem (reduziertem) Hämoglobin besteht (die restlichen Anteile wie Oxyhämoglobin, Carboxyhämoglobin und Methämoglobin werden nicht berücksichtigt, vom Oxymeter aber miterfasst und können bei entsprechend hohem Anteil das Ergebnis verfälschen). Bei Verwendung von Licht zweier Wellenlängen – 660 nm im roten und 940 nm im infraroten Spektralbereich - kann der prozentuale Anteil berechnet werden, aufgrund der Tatsache, dass die beiden Substanzen bei diesen Wellenlängen unterschiedliche Extinktionskoeffizienten aufweisen.

Die Absorption jeder ausgesandten Wellenlänge schwankt zyklisch mit dem Puls, da das Licht durch ein pulsierendes Gefäßbett geschickt wird. Während der Diastole absorbieren die nicht pulsierenden Komponenten (nichtvaskuläre Gewebeanteile, venöses und kapilläres Blut) das Licht, während der Systole hingegen alle diese Komponenten und zusätzlich das arterielle Blut. Die Lichtabsorption der nichtpulsatilen Komponente wird bei beiden Wellenlängen gemessen und durch die entsprechende Lichtabsorption der pulsatilen Komponente dividiert. Das Absorptionsverhältnis wird dann gegen direkt an Probanden gemessene Sauerstoffsättigungswerte kalibriert und im Gerät gespeichert.

Bei der Pulsdensitometrie werden Wellenlängen von 805 nm für ICG und 905 nm im nahen Infrarotbereich als Referenz verwendet. Analog der Oxymetrie wird aus dem pulsatilen bzw. dem nicht pulsatilen Anteil der verwendeten Wellenlängen das Absorptionsverhältnis der beiden Komponenten ermittelt [LANDSMAN et al. 1976].

3.3 Therapiekonzepte

3.3.1 Lebergesunde Patienten mit Periduralanästhesie

Ziel dieses Untersuchungsabschnitts war es, den Einfluss einer thorakalen bzw. lumbalen Periduralanästhesie auf die PDR_{ICG} bei lebergesunden Patienten zu untersuchen.

Anlage des Periduralkatheters

Die Anlage des Periduralkatheters (Firma Arrow Deutschland GmbH, Erding) erfolgte unter sterilen Kautelen über einen medialen Zugang entsprechend dem Operationsgebiet bei 17 Patienten thorakal (Th 7/8 bis Th 11/12) und bei 17 Patienten lumbal (L1/2 bis L3/4) in sitzender Position des Patienten durch Punktion mit einer 17 G Tuohy-Nadel.

Messzeitpunkte und Messdaten

Nach Übernahme der Patienten auf die anästhesiologische Intensivstation erfolgte die Erhebung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der Herzfrequenz, des zentralen Venendrucks (ZVD), der zentralvenösen Sauerstoffsättigung und der Laktatkonzentration im Serum. Bei einem ZVD < 8 mm Hg erfolgte eine Infusion von bis zu 1000 ml Kristalloiden (Sterofundin® BG-5, B. Braun Melsungen AG, Melsungen), danach wurden 500 ml Kolloide (Voluven®, Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg) im Wechsel mit Kristalloiden appliziert, bis ein ZVD von > 8 mm Hg erreicht war. Danach erfolgte die erste Messung der PDR_{ICG} .

Anschließend wurde der Periduralkatheter mit 10 ml Bupivacain 0,25 % (Bupivacain Jenapharm®, Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena) aufgespritzt, wovon zunächst eine Testdosis von 3 ml zum Ausschluss einer spinalen Fehllage appliziert wurde.

120 Minuten nach Applikation des Lokalanästhetikums über den Periduralkatheter wurden die oben genannten Parameter erneut erhoben. Um einen Einfluß des ZVD auf das Ergebnis der PDR_{ICG} auszuschließen, wurde ein ZVD von 8-10 mm Hg erwirkt. Danach erfolgte die zweite Messung der PDR_{ICG} .

Anschließend wurde eine kontinuierliche Applikation von Bupivacain 0,175 % mit 2 µg/ml Fentanyl (Fentanyl®-Jansen, Janssen-Cilag GmbH, Neuss) bei thorakaler Lage des Periduralkatheters, und Bupivacain 0,125 % mit 2 µg/ml Fentanyl bei lumbaler Lage, über eine Spritzenpumpe gestartet.

3.3.2 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock

In diesem Untersuchungsabschnitt wurde das Verhalten der Leberfunktion und Leberdurchblutung anhand der PDR_{ICG} bei Patienten mit einem Leberversagen im Rahmen einer schweren Sepsis unter Standardtherapie und unter zielgerichteter Therapie untersucht. Darüber hinaus sollte überprüft werden, ob durch den Einsatz von Vasopressin im septischen Schock die PDR_{ICG} erhöht werden kann.

3.3.2.1 Standardtherapie bei schwerer Sepsis

Nach Randomisierung der Patienten mit einer schweren Sepsis in die Gruppe der Standardtherapie wurde folgendermaßen vorgegangen:

Bei einem zentralen Venendruck (ZVD) < 8 mm Hg erfolgte eine Infusion von bis zu 1000 ml Kristalloiden (Sterofundin® BG-5, B. Braun Melsungen AG, Melsungen).

War der arterielle Mitteldruck (MAP) < 65 mm Hg, wurde eine kontinuierliche Applikation von Noradrenalin (Arterenol®, Hoechst AG, Frankfurt a. M.) gestartet, beginnend mit einer Dosierung von 0,02 µg/kg/min.

Ein Hämatokritwert < 20 % wurde durch Transfusion von Erythrozytenkonzentraten angehoben, bis ein Wert zwischen 20 und 27 % erreicht war.

Der Therapie-Algorithmus der Standardtherapie bei Patienten mit Leberversagen im Rahmen einer schweren Sepsis ist in Abbildung 5 schematisch dargestellt:

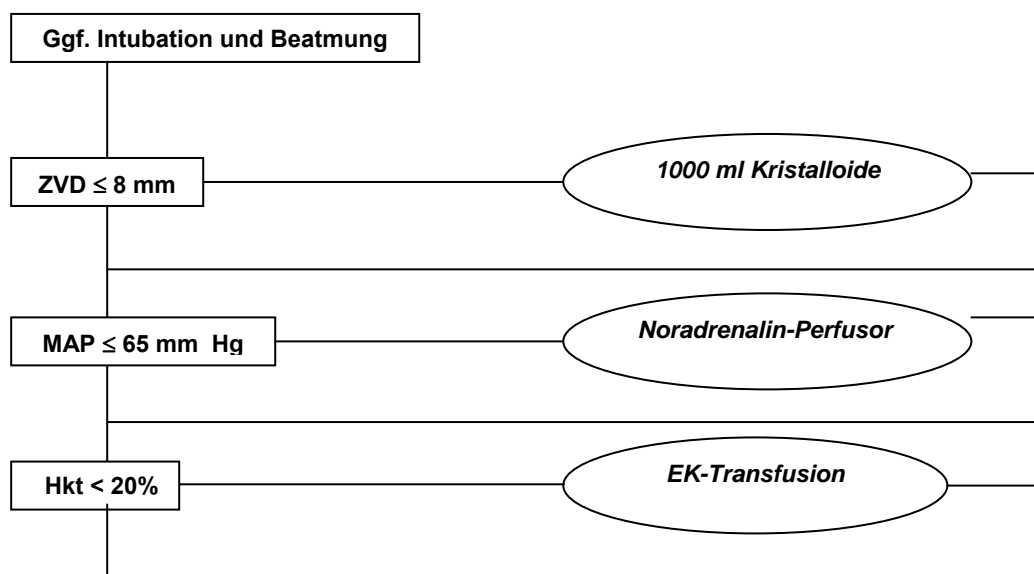


Abb. 5: Therapie-Algorithmus der Standardtherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis.

Messzeitpunkte und Messparameter

Die Überwachung der Leberfunktion erfolgte alle 24 Stunden mit der densitometrischen Bestimmung der PDR_{ICG} . Außerdem wurden laborchemische Aktivitätsbestimmungen der leberspezifischen Enzyme (AST, ALT, GLDH, LDH, γ -GT, AP) und eine Quantitätsbestimmung des Bilirubins durchgeführt.

Die erste Messung der PDR_{ICG} erfolgte unmittelbar nach Diagnosestellung „Sepsis“. Im weiteren Verlauf wurden alle 24 Stunden Bestimmungen der PDR_{ICG} durchgeführt. Die laborchemischen Untersuchungen fanden täglich um 7 Uhr statt und wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums durchgeführt.

3.3.2.2 Zielgerichtete Therapie bei schwerer Sepsis

Nach Randomisierung der Patienten mit einer schweren Sepsis in die Gruppe der zielgerichteten Therapie wurde folgendermaßen vorgegangen:

Bei einem zentralen Venendruck (ZVD) < 8 mm Hg erfolgte eine Infusion von bis zu 1000 ml Kristalloiden (Sterofundin® BG-5, B. Braun Melsungen AG, Melsungen), danach wurden 500 ml Kolloide (Voluven®, Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg) im Wechsel mit Kristalloiden appliziert, bis ein ZVD von > 8 mm Hg erreicht war.

War der arterielle Mitteldruck (MAP) nach Ausgleich des Volumenstatus < 65 mm Hg, wurde eine kontinuierliche Applikation von Noradrenalin (Arterenol®, Hoechst AG, Frankfurt a. M.) gestartet, beginnend mit einer Dosierung von $0,02 \mu\text{g/kg/min}$. Bei einem MAP > 90 mm Hg erhielt der Patient kontinuierlich Nitroglyzerin (Trinitrosan®, Merck KG, Darmstadt) bis der MAP ≤ 90 mm Hg war.

Blieb nach diesen Maßnahmen die $PDR_{ICG} \leq 16 \text{ %/min}$, so wurde bei einem Hämatokritwert $\leq 30 \text{ %}$ zunächst ein Erythrozytenkonzentrat transfundiert und gegebenenfalls bei einer arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2) $< 93 \text{ %}$ eine Modifikation der Beatmungstherapie vorgenommen. Dazu wurde zuerst die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) bis auf 0,5 erhöht, dann erfolgte eine Steigerung des positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) bis auf maximal 15 mbar; danach wurde bei Bedarf die FiO_2 weiter erhöht.

Blieb nach diesen Maßnahmen die PDR_{ICG} weiterhin $< 16 \text{ %/min}$ und war die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (SvO_2) $< 70 \text{ %}$, so erfolgte die Erhöhung des Herzzeitvolumens mittels kontinuierlicher Gabe von Dobutamin (Dobutrex®, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg) in einer Dosierung von $5 \mu\text{g/kg/min}$. Bedarfsabhängig wurde eine Steigerung in $2,5 \mu\text{g/kg/min}$ -Schritten vorgenommen, bis zu einer maximalen Dosis von $20 \mu\text{g/kg/min}$.

Die zielgerichtete Therapie wurde fortgesetzt, bis die PDR_{ICG} auf einen Wert $> 16 \text{ %/min}$ angestiegen war.

Der Therapie-Algorithmus der zielgerichteten Therapie bei Patienten mit Leberversagen im Rahmen einer schweren Sepsis ist in Abbildung 6 schematisch dargestellt:

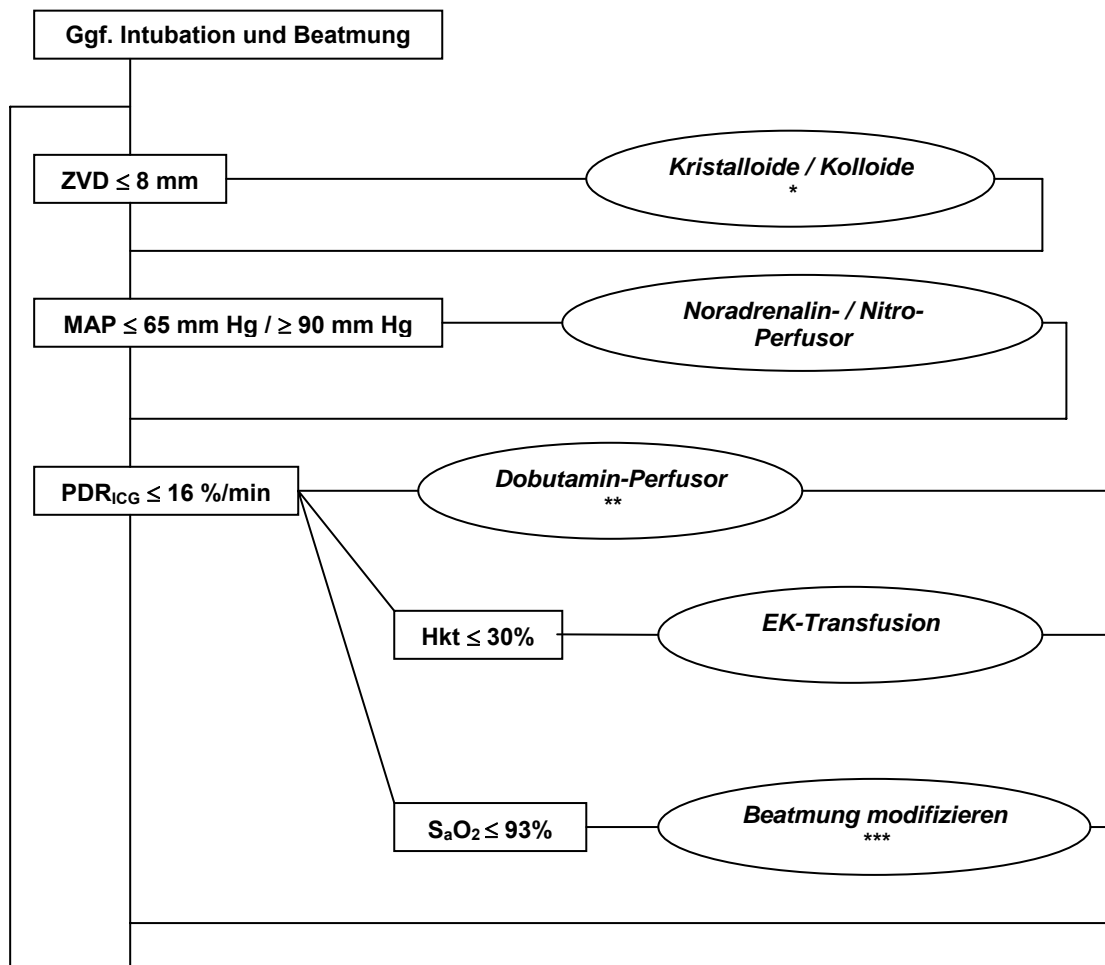


Abb. 6: Algorithmus der zielgerichteten Therapie bei Patienten mit Sepsis.

* Kristalloide bis 1000 ml, dann 500 ml Kolloide im Wechsel bis ZVD $> 8 \text{ mm}$

** Dobutamin-Perfusor starten mit 5 µg/kg/min , Steigerung in $2,5 \text{ µg/kg/min}$ -Schritten bis maximal 20 µg/kg/min

*** FiO_2 erhöhen bis 0,5; dann PEEP erhöhen bis maximal 15 mbar; danach FiO_2 weiter erhöhen

Messzeitpunkte und Messparameter

Die Überwachung der Leberfunktion erfolgte alle 24 Stunden mit der densitometrischen Bestimmung der PDR_{ICG} . Außerdem wurden laborchemische Aktivitätsbestimmungen der leberspezifischen Enzyme (AST, ALT, GLDH, LDH, γ -GT, AP) und eine Quantitätsbestimmung des Bilirubins durchgeführt.

Die erste Messung der PDR_{ICG} erfolgte unmittelbar nach Diagnosestellung „Sepsis“. Im weiteren Verlauf wurden alle 24 Stunden Bestimmungen der PDR_{ICG} durchgeführt. Die laborchemischen Untersuchungen fanden täglich um 7 Uhr statt und wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums durchgeführt.

3.3.2.3 Vasopressin-Therapie im septischen Schock

Die Intensivtherapie erfolgte nach den auf unserer Intensivstation üblichen Behandlungsstandards, die im Folgenden dargestellt sind:

Monitoring:

Nach Aufnahme auf die anästhesiologische Intensivstation erfolgte eine körperliche Aufnahmeuntersuchung sowie die Durchsicht der Krankenakte.

Folgende Parameter wurden bei allen Patienten erhoben:

- Herzfrequenz, -rhythmus und ST-Streckenanalyse mit Monitor-EKG
- Partielle Sauerstoffsättigung (SpO_2) mittels Pulsoxymetrie
- Systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck mit kontinuierlicher Blutdruckmessung über einen arteriellen Druckmesskatheter oder einen PiCCO-Katheter (Pulsion Medical Systems AG, München) in der A. radialis, der A. femoralis oder der A. axillaris
- Stündliche Urinausscheidung über einen transurethralen oder suprapubischen Blasenkatheter
- Zentraler Venendruck (ZVD) über einen zentralvenös platzierten Dreilumenkatheter in der V. jugularis interna
- Körpertemperatur über eine rektale Temperatursonde

Maschinelle Beatmung:

Die Beatmung der Patienten erfolgte lungenprotektiv im augmentierenden „biphasic positive airway pressure“ (BIPAP)-Modus mit Intensivrespiratoren vom Typ „Evita 1“, „EVITA 2 dura“, „EVITA 4“ und „EVITA XL“ (Firma Dräger AG, Lübeck) über einen Endotrachealtubus oder eine Trachealkanüle. Dabei wurde die Respiratoreinstellung für jeden Patienten individuell gewählt und sowohl pulsoxymetrisch als auch durch regelmäßige Blutgasanalysen kontrolliert. Das Weaning erfolgte in der Regel kontinuierlich durch Reduktion der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration auf $\leq 0,5$, Normalisierung des Inspiration:Expiration-Verhältnisses auf $\leq 1:1$, schrittweise Reduktion des positiven endexpiratorischen Druck (PEEP)-Niveaus auf ≤ 10 mbar, Reduktion der Atemfrequenz des Beatmungsgerätes und Übergang auf eine assistierte, druckunterstützte, flowgesteuerte Atemhilfe (CPAP/ASB). Nach Reduktion der inspiratorischen Druckunterstützung (ASB) auf ≤ 10 mbar und schrittweiser Reduktion des PEEP auf ≤ 6 mbar erfolgte bei zufriedenstellender Oxygenierung, Ventilation und Atemmechanik und stabilen Kreislaufverhältnissen die Extubation. Anschließend wurde eine intensive Atemphysiotherapie mittels „continuous positive airway pressure“ (CPAP) über eine Maske durchgeführt.

Analgesedierung:

Bedingt durch die maschinelle Beatmung war bei allen Patienten eine Analgesedierung erforderlich. Sie erfolgte durch eine Kombination aus einem Analgetikum, entweder Fentanyl (Fentanyl®-Janssen, Janssen-Cilag GmbH, Neuss), Sufentanil (Sufenta®, Janssen-Cilag GmbH, Neuss) oder Ketamin (Ketanest®S, Parke-Davis/Pfizer GmbH, Karlsruhe) und einem Sedativum, wobei entweder Midazolam (Dormicum®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzbach-Wyhlen) oder Propofol (Propofol 2 % Fresenius, Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg) gewählt wurde. Als Richtgröße für die Sedierungstiefe diente der Ramsay-Score [RAMSAY et al. 1974]. Es wurde ein Scorewert von 2-3 angestrebt (Tabelle 2).

| Ramsay-Score | Klinische Zustandsbeschreibung |
|--------------|--|
| 1 | Patient wach, ängstlich, unkooperativ |
| 2 | Patient wach, kooperativ, ruhig |
| 3 | Patient weckbar auf Anruf |
| 4 | Patient weckbar auf Schulterklopfen |
| 5 | Patient weckbar durch schmerzhaften Stimulus |
| 6 | Patient komatös |

Tabelle 2: Sedierungsscore nach Ramsay.

Volumentherapie:

Die Volumentherapie orientierte sich am korrigierten Basisbedarf erwachsener Patienten und wurde mit 30-40 ml/kg/d einer kaliumangereicherten Eindrittelektrolytlösung mit 5 %-Glukosezusatz (Sterofundin® BG-5, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) durchgeführt. Die Korrektur von zusätzlichem Volumenbedarf erfolgte mit einer Vollelektrolytlösung (Sterofundin®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen; Thomaejonin®, Delta Select GmbH, Pfullingen) oder einer 6 %igen Hydroxyethylstärke-Lösung (Voluven®, Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg).

Kreislauftherapie:

Bei Hinweisen auf ein unzureichendes Sauerstoffangebot (verminderte gemischt-venöse oder zentralvenöse Sauerstoffsättigung) wurden folgende Therapieschritte durchgeführt:

- Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung ($\text{SaO}_2 > 93 \%$) durch Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration und ggf. Senkung des Sauerstoffbedarfs durch Vertiefen der Sedierung und Fiebersenkung
- Normalisierung der Vorlast, wobei ein ZVD 8-12 mm Hg bzw. ein intrathorakaler Blutvolumen-Index (ITBVI) von 850-1000 ml/m² angestrebt wurden
- Korrektur des arteriellen Mitteldrucks auf 65-90 mm Hg durch Gabe von Noradrenalin (Arterenol®, Hoechst AG, Frankfurt a. M.), Vasopressin (Pitressin®, Parke-Davis GmbH, Karlsruhe) oder Nitroglyzerin (Trinitrosan®, Merck KG, Darmstadt)

- Steigerung der Inotropie durch Gabe von Dobutamin (Dobutrex[®], Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg), beginnend mit 5 µg/kg/min und Steigerung in 2,5 µg/kg/min-Schritten. Ggf. Einsatz von Inodilatoren
- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hämatokrit < 24 %

Stressulkusprophylaxe:

Bei allen Patienten wurde eine Stressulkusprophylaxe durchgeführt, routinemäßig mit Sucralfat-Suspension (Ulcogant[®], Merck KG, Darmstadt) 3 x 10 ml/Tag per Magensonde. Patienten mit einem erhöhten Ulkusrisiko erhielten zusätzlich Pirenzepin (Gastrozepin[®], Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim) 3 x 10 mg/Tag i.v.

Diuretikatherapie:

Zur Steigerung der Urinausscheidung bei positiver Flüssigkeitsbilanz oder bei eingeschränkter Nierenfunktion wurde Torasemid (Unat[®], Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) eingesetzt. Die Dosierung erfolgte bedarfsweise entweder als Bolusinjektion von 3 x 5-20 mg/Tag i.v. oder als kontinuierliche Infusion mit maximal 200 mg/Tag. Bei unzureichender Wirkung wurde zusätzlich Xipamid (Aquaphor[®], Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg) in einer Dosierung von 40 mg/Tag über die Magensonde im Sinne einer sequentiellen Nephronblockade verabreicht.

Thromboembolieprophylaxe:

Alle Patienten erhielten eine intravenöse Thromboembolieprophylaxe mit unfractioniertem Heparin (Heparin-Natrium Braun[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen) zunächst in einer Dosierung von 5 IE/kg/h. Der Heparineffekt wurde durch Gerinnungskontrollen regelmäßig überwacht und die weitere Heparin-Dosis individuell angepasst.

Messzeitpunkte und Messparameter

War trotz kontinuierlicher Applikation von 0,5 µg/kg/min Noradrenalin (Arterenol[®], Hoechst

AG, Frankfurt a.M.) der mittlere arterielle Blutdruck < 60 mm Hg, wurde die erste Messung der PDR_{ICG} durchgeführt. Danach erhielten die Patienten eine kontinuierliche Infusion von Vasopressin (Pitressin[®], Parke-Davis GmbH, Karlsruhe) in einer Dosierung von 4 IE/h. Konnte die Noradrenalinzufuhr um mindestens 50 % reduziert werden, ohne dass der mittlere arterielle Blutdruck unter 60 mm Hg sank, oder waren 4 Stunden seit Beginn der Vasopressintherapie vergangen, erfolgte die zweite Messung der PDR_{ICG} . Im weiteren Verlauf wurden die Katecholamindosen bedarfsgerecht angepasst, wobei zunächst bei einem mittleren arteriellen Blutdruck ≥ 60 mm Hg die Noradrenalinzufuhr schrittweise reduziert wurde.

3.3.3 MARS bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen und mit Leberversagen nach Lebertransplantation

In dieser Untersuchungsgruppe wurde an Patienten mit einem akuten und „akut-auf-chronischen“ Leberversagen und an Patienten mit einem postoperativen Leberversagen nach Transplantation untersucht, ob die Leberfunktion und Leberdurchblutung durch MARS verbessert werden kann.

Die MARS-Therapie (Firma Teraklin AG, 18119 Rostock) wurde nach Indikationsstellung folgendermaßen eingesetzt:

Den Patienten wurde unter sterilen Kautelen ein Shaldonkatheter (Firma Joline GmbH und Co. KG, 72379 Hechingen) in die Vena jugularis interna, die Vena subclavia oder in die Vena femoralis eingelegt. Nach radiologischer Lagekontrolle erfolgte darüber der Anschluss des MARS-Gerätes und der nachgeschalteten Hämodialyse. Das MARS war zuvor mit 600 ml Humanalbumin 20 % (Firma Octapharma, 40764 Langenfeld) entlüftet worden.

Antikoagulation unter MARS-Therapie:

Die untersuchten Patienten erhielten bei einer „activated clotting time“ (ACT) (Hemochron[®] Inc., Edison, NY, USA) < 150 Sekunden eine kontinuierliche Antikoagulation mit Heparin (Heparin-Natrium Braun[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen). Die Dosisanpassung des Heparins erfolgte nach ACT; dabei wurde ein Zielwert zwischen 150-200 Sekunden angestrebt. Die ACT-Kontrollen erfolgten zweistündlich.

Messzeitpunkte und Messparameter

Die Überwachung der Leberfunktion erfolgte mit der densitometrischen Bestimmung der PDR_{ICG} . Außerdem wurden laborchemische Aktivitätsbestimmungen der leberspezifischen Enzyme (AST, ALT, GLDH, LDH, γ -GT, AP) und eine Quantitätsbestimmung des Bilirubins durchgeführt. Bei Erfüllung der Indikationskriterien zur MARS-Therapie (s. Seite 40) wurde eine Messung der PDR_{ICG} unmittelbar vor Beginn der MARS-Therapie durchgeführt. Weitere Messungen der PDR_{ICG} erfolgten jeweils am Ende eines Zyklus sowie unmittelbar nach Abschluss der MARS-Therapie. Die laborchemischen Untersuchungen fanden zu denselben Zeitpunkten statt und wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums durchgeführt.

3.4 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung des kommerziellen Softwarepakets SigmaStat® (Version 8.0, SPSS Science Software GmbH, Erkrath). Für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurde SigmaPlot® (Version 8.0, SPSS Science Software GmbH, Erkrath) benutzt. Es erfolgte zuerst eine Prüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Waren die Kriterien für parametrische Testung erfüllt, wurde beim Vergleich zweier Gruppen der ungepaarte Student t-Test verwandt. Im Falle des Vergleichs zwischen mehr als zwei Gruppen wurde nach einfaktorieller Varianzanalyse eine post-hoc Testung für multiple Vergleiche mittels Student-Newman-Keuls Test vorgenommen. Der Vergleich mehrerer Zeitpunkte innerhalb der Gruppen erfolgte mittels Varianzanalyse für verbundene Stichproben und im Falle einer Signifikanz mittels post-hoc Student-Newman-Keuls Test. Bei Verletzung der Kriterien für eine parametrische Testung wurden die entsprechenden verteilungsfreien Tests (Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test und Friedman Test) verwandt.

Für alle statistischen Tests wurde bei einem $p < 0,05$ von Signifikanz ausgegangen. Die graphische Darstellung der Daten erfolgte als Liniendiagramm, sofern nicht anders angegeben, als Mittelwerte mit Standardfehlern des Mittelwertes.

4. ERGEBNISSE

Entsprechend den drei Abschnitten der vorliegenden Untersuchung gliedert sich auch die Darstellung der Ergebnisse in drei Sektionen.

4.1 Lebergesunde Patienten mit Periduralkatheter

In diesem Untersuchungsabschnitt wurde das Verhalten der Leberfunktion und Leberdurchblutung anhand der PDR_{ICG} unter thorakaler und lumbaler Periduralanästhesie untersucht. Die einbezogenen Patienten repräsentieren ein Kollektiv von Patienten zu abdominalchirurgischen, urologischen und gynäkologischen Eingriffen mit den entsprechenden erkrankungsspezifischen Risikofaktoren, jedoch ohne spezielle Erkrankungen der Leber.

Bei der Messung der PDR_{ICG} nach Aufspritzen des Periduralkatheters wurde auf vergleichbare hämodynamische Parameter bezüglich des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP), der Herzfrequenz und des ZVD im Vergleich zur Messung der PDR_{ICG} vor Aufspritzen geachtet.

Die hämodynamischen Parameter bei thorakaler Periduralanästhesie sind in Tabelle 3 dargestellt.

| | vor Aufspritzen | nach Aufspritzen |
|----------------------|-----------------|------------------|
| MAP (mm Hg) | 86,8 ± 3,95 | 83,2 ± 2,44 |
| Herzfrequenz (X/min) | 81,7 ± 4,91 | 77,6 ± 3,91 |
| ZVD (mm Hg) | 9,27 ± 0,87 | 9,13 ± 0,88 |

Tabelle 3: Hämodynamische Parameter vor und nach Aufspritzen des thorakalen Periduralkatheters. Angaben als Mittelwerte ± SEM.

Die hämodynamischen Parameter bei lumbaler Periduralanästhesie sind in Tabelle 4 dargestellt.

| | vor Aufspritzen | nach Aufspritzen |
|-----------------------------|------------------------|-------------------------|
| MAP (mm Hg) | 77,0 ± 3,77 | 77 ± 7,96 |
| Herzfrequenz (X/min) | 71,17 ± 6,26 | 73,3 ± 6,17 |
| ZVD (mm Hg) | 9,17 ± 0,87 | 9,67 ± 0,80 |

Tabelle 4: Hämodynamische Parameter vor und nach Aufspritzen des lumbalen Periduralkatheters. Angaben als Mittelwerte ± SEM.

4.1.1 Thorakale Periduralanästhesie

Die demographischen Daten der 17 in diesen Untersuchungsabschnitt einbezogenen Patienten sind in der nachfolgenden Tabelle 5 aufgelistet.

| | |
|---------------------------|----------------|
| Anzahl (n) | 17 |
| Alter (Jahre) | 61,47 ± 2,82 |
| Punktionshöhe (Th) | 8,4/9,4 ± 0,43 |
| Geschlecht (m/w) | 13/4 |

Tabelle 5: Demographische Daten der lebergesunden Patienten mit thorakaler Periduralanästhesie. Angaben als Mittelwerte ± SEM.

Die Einzeldarstellung der demographischen Daten und der Erkrankungsursache der einbezogenen Patienten dieses Untersuchungsabschnittes zeigt Tabelle 6.

| Patient | Alter (Jahre) | Geschlecht | Erkrankungsursache |
|---------|---------------|------------|---------------------|
| 1 | 62 | w | Ösophaguskarzinom |
| 2 | 51 | m | Ösophaguskarzinom |
| 3 | 60 | w | Ösophaguskarzinom |
| 4 | 66 | m | Ösophaguskarzinom |
| 5 | 75 | m | Ösophaguskarzinom |
| 6 | 64 | m | Blasenkarzinom |
| 7 | 36 | w | Pankreaskarzinom |
| 8 | 73 | m | Magenkarzinom |
| 9 | 61 | w | Pankreaskarzinom |
| 10 | 63 | m | Gallengangskarzinom |
| 11 | 73 | m | Pankreaskarzinom |
| 12 | 61 | m | Ösophaguskarzinom |
| 13 | 69 | m | Kardiakarzinom |
| 14 | 43 | m | Pankreaskarzinom |
| 15 | 71 | m | Kolonkarzinom |
| 16 | 44 | m | Kardiakarzinom |
| 17 | 73 | m | Kolonkarzinom |

Tabelle 6: Demographische Daten und Erkrankungsursache der lebergesunden Patienten mit thorakaler Periduralanästhesie.

PDR_{ICG} unter thorakaler Periduralanästhesie bei lebergesunden Patienten

Es kam unter thorakaler Periduralanaesthesia zu einem signifikanten Anstieg ($p = 0,0016$) der PDR_{ICG}. Bei 15 Patienten konnte nach Aufspritzen des thorakalen Periduralkatheters ein Anstieg der PDR_{ICG} beobachtet werden, bei 2 Patienten kam es zu einem Abfall der PDR_{ICG}.

Der Mittelwert mit Standardfehler der PDR_{ICG} nach thorakaler Periduralanästhesie ist in Abbildung 7 dargestellt.

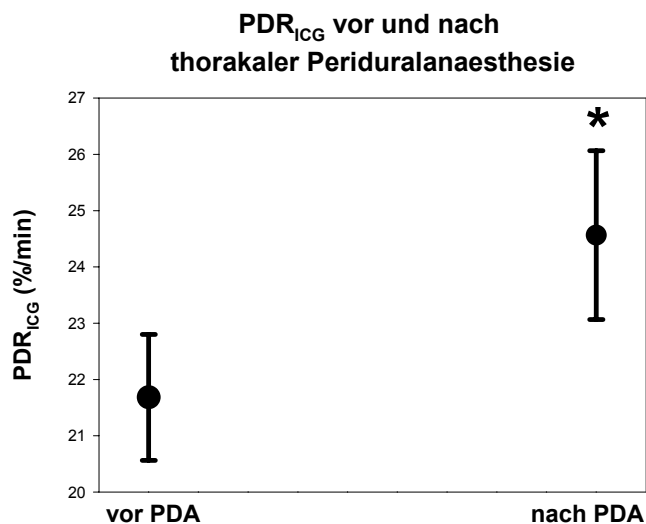


Abb. 7: Mittelwert mit Standardfehler der PDR_{ICG} unter thorakaler Periduralanästhesie.

$p < 0,05$

4.1.2 Lumbale Periduralanästhesie

In Tabelle 7 sind die demographischen Daten der Patienten mit lumbaler Periduralanästhesie dargestellt.

| | |
|--------------------------|------------------|
| Anzahl (n) | 17 |
| Alter (Jahre) | 73,71 ± 2,79 |
| Punktionshöhe (L) | 2,18/3,18 ± 0,21 |
| Geschlecht (m/w) | 10/7 |

Tabelle 7: Demographische Daten der lebergesunden Patienten mit lumbaler Periduralanästhesie. Angaben als Mittelwerte ± SEM.

Die Einzeldarstellung der demographischen Daten und der Erkrankungsursache der einbezogenen Patienten dieses Untersuchungsabschnittes zeigt Tabelle 8.

| Patient | Alter (Jahre) | Geschlecht | Erkrankungsursache |
|----------------|----------------------|-------------------|---------------------------|
| 1 | 73 | m | Blasenkarzinom |
| 2 | 80 | w | Blasenkarzinom |
| 3 | 74 | m | Rektumkarzinom |
| 4 | 71 | m | Blasenkarzinom |
| 5 | 83 | m | Blasenkarzinom |
| 6 | 82 | m | Blasenkarzinom |
| 7 | 84 | w | Embolie A. poplitea |
| 8 | 76 | w | Rektumkarzinom |
| 9 | 75 | m | Malignes Melanom Bein |
| 10 | 73 | m | Rektumkarzinom |
| 11 | 78 | m | Sigma perforation |
| 12 | 74 | w | Korpuskarzinom |
| 13 | 88 | w | Ovarialkarzinom |
| 14 | 53 | m | Rektumkarzinom |
| 15 | 41 | m | Enterokutane Fistel |
| 16 | 68 | w | Sigmadivertikulitis |
| 17 | 80 | w | Sigmakarzinom |

Tabelle 8: Demographische Daten und Erkrankungsursache der lebergesunden Patienten mit lumbaler Periduralanästhesie.

PDR_{ICG} unter lumbaler Periduralanästhesie bei lebergesunden Patienten

Nach lumbaler Periduralanästhesie kam es bei den lebergesunden Patienten zu keinem signifikanten Anstieg der PDR_{ICG}. Bei 8 Patienten konnte ein Anstieg der PDR_{ICG} beobachtet werden, bei 9 Patienten fiel die PDR_{ICG} nach Aufspritzen ab.

Der Mittelwert mit Standardfehler der PDR_{ICG} nach lumbaler Periduralanästhesie ist in Abbildung 8 dargestellt.

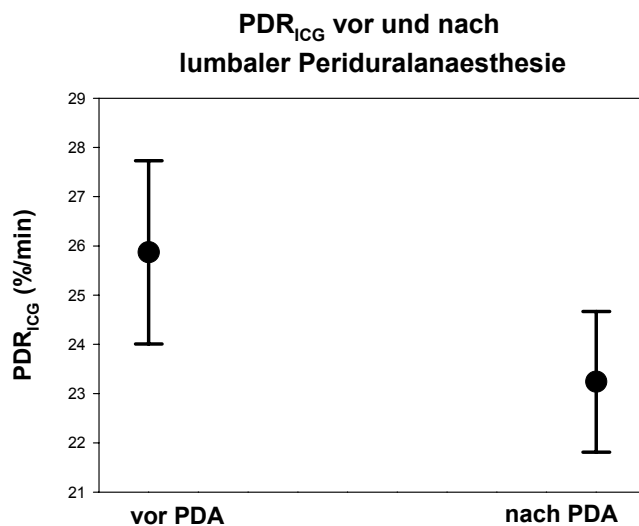


Abb. 8: Mittelwert mit Standardfehler der PDR_{ICG} unter lumbaler Periduralanaesthesie.

4.2 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock

In diesem Untersuchungsabschnitt wurde die Beeinflussung der Leberfunktion und der Leberperfusion durch verschiedene Therapieansätze anhand des Verlaufs der PDR_{ICG} bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock untersucht.

4.2.1 Standardtherapie bei schwerer Sepsis

Es wurde an 4 Patienten mit schwerer Sepsis der Verlauf der PDR_{ICG} , der Bedarf an Volumen und an Erythrozytenkonzentraten sowie das Ausmaß der Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin unter Standardtherapie untersucht.

Die demographischen und therapiebezogenen Daten der Patienten mit Standardtherapie bei schwerer Sepsis sind in Tabelle 9 aufgeführt.

| Patient | Alter (Jahre) | Geschlecht | Erkrankungsursache | APACHE II | SAPS II | MOF | SOFA | Letalität |
|---------|------------------|------------|----------------------|--------------|------------|-----|------|-----------|
| 1 | 75 | m | Mesenterialischämie | 25 | 67,9 | 7 | 15,7 | - |
| 2 | 78 | m | Bauchaortenaneurysma | 16,7 | 31 | 4,5 | 6,3 | + |
| 3 | 75 | m | Blasenkarzinom | 14,6 | 29,4 | 3,6 | 6,75 | + |
| 4 | 79 | m | Sigmaperforation | 31,2 | 66,5 | 8,3 | 12,3 | + |

Tabelle 9: Demographische und therapiebezogene Daten der Patienten mit Standardtherapie bei schwerer Sepsis. (APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [KNAUS et al. 1985a], SAPS = Simplified Acute Physiology Score [LE GALL et al. 1993], MOF = Multiple Organ Failure [GORIS et al. 1985], SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment [VINCENT et al. 1996]; m = männlich, w = weiblich, + = überlebt, - = verstorben)

PDR_{ICG} unter Standardtherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis

Der Verlauf der PDR_{ICG} während der Behandlungstage unter Standardtherapie bei schwerer Sepsis ist in Abbildung 9 dargestellt.

Bei einem Patienten wurde die PDR_{ICG} erst ab dem 3. Behandlungstag gemessen, bei einem weiteren Patienten ab dem 4. Behandlungstag. Für einen Patienten lag nur ein Einzelwert während der Standardtherapie vor.

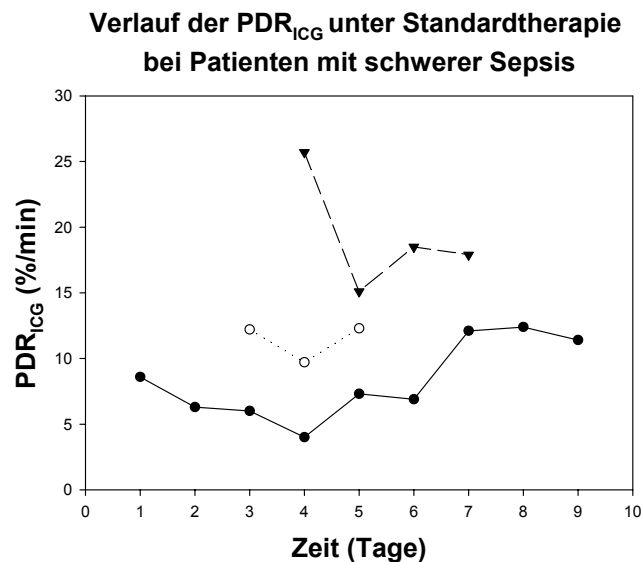


Abb. 9: Verlauf der PDR_{ICG} unter Standardtherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis. Dargestellt sind die Verläufe der PDR_{ICG} der einzelnen Patienten über den Behandlungszeitraum.

Die Abbildung 10 zeigt die Darstellung der PDR_{ICG} vor und nach Standardtherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis, der Mittelwert mit Standardfehler ist in Abbildung 11 dargestellt. Bei 2 Patienten kam es zu einem Anstieg der PDR_{ICG} unter Standardtherapie, bei einem Patienten zu einem Abfall der PDR_{ICG} .

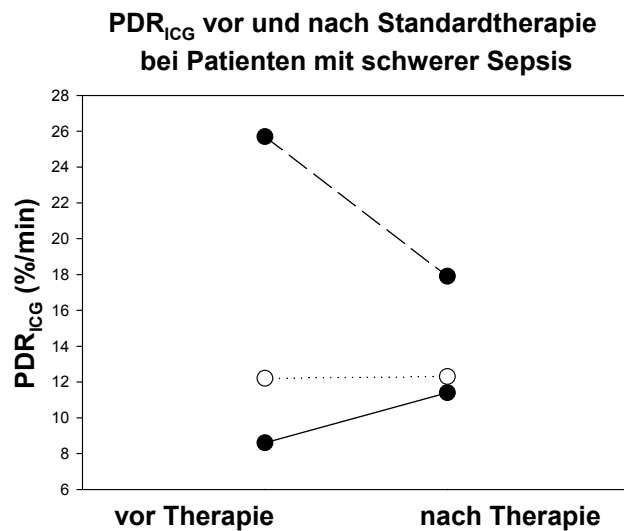


Abb. 10: Einzelverläufe der PDR_{ICG} unter Standardtherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis. Jeder Graph entspricht einer Messung der PDR_{ICG} vor und nach Therapie.

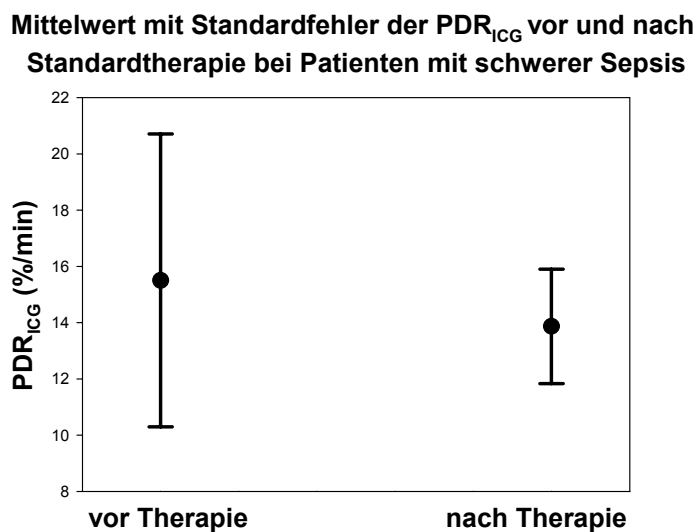


Abb. 11: Mittelwert mit Standardfehler der PDR_{ICG} unter Standardtherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis.
 $p > 0,05$

Bedarf an Volumen, Erythrozytenkonzentraten und Noradrenalin unter

Standardtherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis

Der Bedarf an Volumen und Erythrozytenkonzentraten sowie das Ausmaß der Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin unter Standardtherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis sind in Tabelle 10 dargestellt.

| Behandlungstag | Volumen (ml/d) | EK (n/d) | Noradrenalin (µg/kg/min) |
|----------------|----------------|-------------|--------------------------|
| 1 | 5608 ± 870,1 | 0,5 ± 0,29 | 0,22 ± 0,13 |
| 2 | 6231 ± 829,4 | 1 ± 0,41 | 0,12 ± 0,21 |
| 3 | 4598 ± 519,5 | 0,5 ± 0,29 | 0,27 ± 0,16 |
| 4 | 5286 ± 237,1 | 0,75 ± 0,25 | 0,23 ± 0,07 |
| 5 | 5070 ± 160,8 | 0,5 ± 0,29 | 0,08 ± 0,05 |
| 6 | 5365 ± 740,3 | 0 | 0,01 ± 0,07 |
| 7 | 3820 ± 1005,1 | 0 | 0,03 ± 0,03 |
| 8 | 4920 ± 602,2 | 0 | 0,02 ± 0,02 |
| 9 | 5137 ± 495,4 | 0,5 ± 0,29 | 0,05 ± 0,05 |
| 10 | 3876 ± 725,7 | 0 | 0,15 ± 0,15 |
| 11 | 6112 ± 882,0 | 0,25 ± 0,25 | 0,125 ± 0,125 |
| 12 | 5043 ± 0 | 0,25 ± 0,25 | |
| 13 | 4719 ± 0 | | |
| 14 | 3496 ± 0 | | |
| 15 | 3170 ± 0 | | |
| 16 | 2640 ± 0 | | |
| 17 | 3020 ± 0 | | |

Tabelle 10: Bedarf an Volumen (ml/d), die Anzahl an Erythrozytenkonzentraten (EK) pro Tag und der Bedarf an Noradrenalin (µg/kg/min) unter Standardtherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis. Dargestellt sind die Mittelwerte ± SEM an den einzelnen Behandlungstagen.

4.2.2 Zielgerichtete Therapie bei schwerer Sepsis

In diesem Untersuchungsabschnitt wurde der Verlauf der PDR_{ICG} , der Bedarf an Volumen und an Erythrozytenkonzentraten sowie das Ausmaß der Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin unter zielgerichteter Therapie an 3 Patienten mit schwerer Sepsis untersucht.

Die demographischen und therapiebezogenen Daten der Patienten mit zielgerichteter Therapie bei schwerer Sepsis sind in Tabelle 11 aufgeführt.

| Patient | Alter (Jahre) | Geschlecht | Erkrankungsursache | APACHE II | SAPS II | MOF | SOFA | Letalität |
|---------|------------------|------------|-----------------------------|--------------|------------|-----|------|-----------|
| 1 | 68 | w | Cervixkarzinom | 18,8 | 53,8 | 4,6 | 10,2 | + |
| 2 | 44 | w | Metastasiertes Gastrinom | 7 | 8,5 | 3,5 | 4,5 | + |
| 3 | 46 | m | Nekrotisierende Faszitis | 29 | 62 | 11 | 14 | + |

Tabelle 11: Demographische und therapiebezogene Daten der Patienten mit zielgerichteter Therapie bei schwerer Sepsis. (APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [KNAUS et al. 1985a], SAPS = Simplified Acute Physiology Score [LE GALL et al. 1993], MOF = Multiple Organ Failure [GORIS et al. 1985], SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment [VINCENT et al., 1996]; m = männlich, w = weiblich, + = überlebt, - = verstorben)

PDR_{ICG} unter zielgerichteter Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis

Der Verlauf der PDR_{ICG} während der Behandlungstage unter zielgerichteter Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis ist in Abbildung 12 dargestellt.

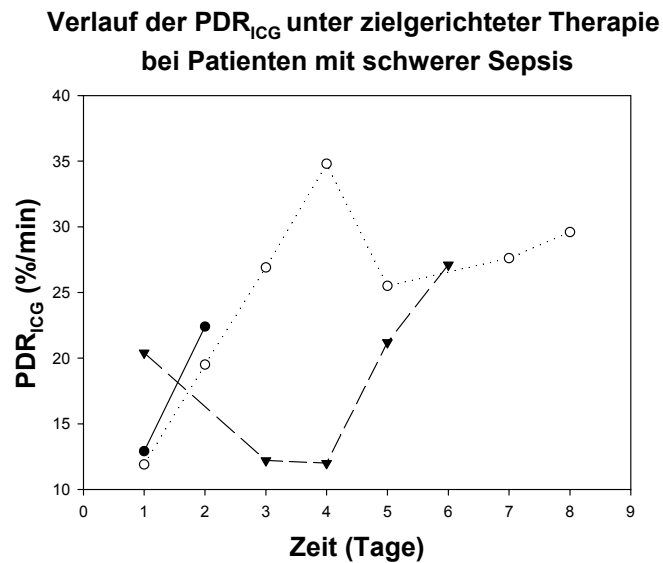


Abb. 12: Verlauf der PDR_{ICG} unter zielgerichteter Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis. Dargestellt sind die Verläufe der PDR_{ICG} der einzelnen Patienten über den Behandlungszeitraum.

Die Abbildung 13 zeigt die Darstellung der PDR_{ICG} vor und nach zielgerichteter Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis, der Mittelwert mit Standardfehler ist in Abbildung 14

dargestellt. Es ist ein signifikanter Anstieg der PDR_{ICG} unter zielgerichteter Therapie zu beobachten.

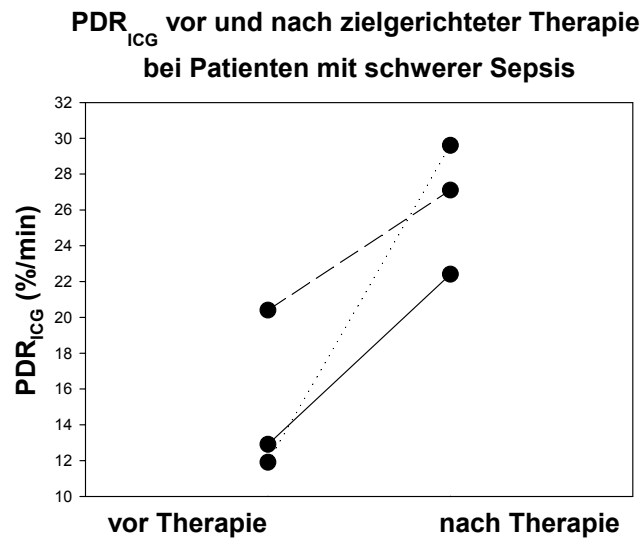


Abb. 13: Einzelverläufe der PDR_{ICG} unter zielgerichteter Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis. Jeder Graph entspricht einer Messung der PDR_{ICG} vor und nach Therapie.

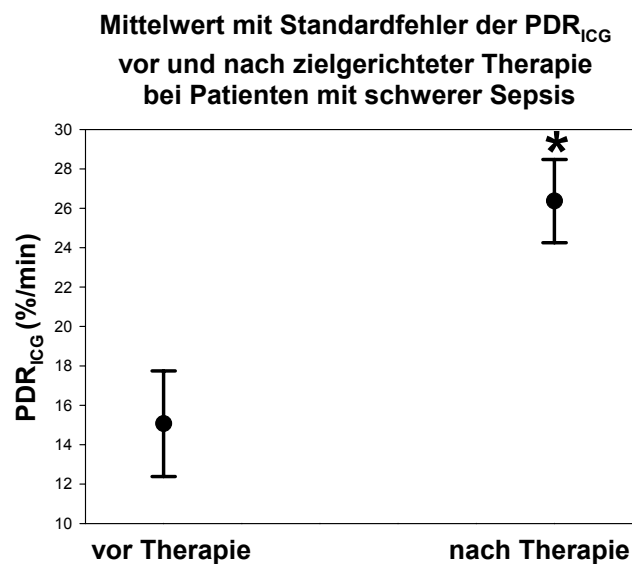


Abb. 14: Mittelwert mit Standardfehler der PDR_{ICG} unter zielgerichteter Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis.

* $p < 0,05$

Bedarf an Volumen, Erythrozytenkonzentraten und Noradrenalin unter zielgerichteter Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis

Der Bedarf an Volumen und Erythrozytenkonzentraten sowie das Ausmaß der Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin unter zielgerichteter Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis sind in Tabelle 12 dargestellt.

| Behandlungstag | Volumen (ml/d) | EK (n/d) | Arterenol ($\mu\text{g/kg/min}$) |
|----------------|--------------------|---------------|------------------------------------|
| 1 | 6523 \pm 1700,1 | 0,3 \pm 0,3 | 0,19 \pm 0,09 |
| 2 | 14445 \pm 7661,5 | 0,3 \pm 0,3 | 0,17 \pm 0,09 |
| 3 | 15255 \pm 4835,0 | 2,3 \pm 1,9 | 0,13 \pm 0,08 |
| 4 | 6390 \pm 2330,0 | 2,3 \pm 1,9 | 0,11 \pm 0,06 |
| 5 | 4818 \pm 1012,5 | 1 \pm 1,0 | 0,09 \pm 0,04 |
| 6 | 5066 \pm 1217,5 | 0 | 0,02 \pm 0,02 |
| 7 | 3238 \pm 1562,5 | 0 | 0,03 \pm 0,03 |
| 8 | 3265 \pm 1130,0 | 0 | 0,02 \pm 0,02 |
| 9 | 3565 \pm 0 | 0 | 0,02 \pm 0,02 |

Tabelle 12: Bedarf an Volumen (ml/d), die Anzahl an Erythrozytenkonzentraten (EK) pro Tag und der Bedarf an Noradrenalin ($\mu\text{g/kg/min}$) unter zielgerichteter Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM an den einzelnen Behandlungstagen.

Vergleich des Bedarfs an Volumen, Erythrozytenkonzentraten und Noradrenalin unter

Standard- und zielgerichteter Therapie

In Abbildung 15-17 ist der Vergleich der beiden Gruppen dargestellt. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde von einer statistischen Auswertung Abstand genommen.

In Abbildung 15 ist der Volumenbedarf bei Patienten mit schwerer Sepsis unter Standard- und zielgerichteter Therapie dargestellt. Bei den Patienten unter zielgerichteter Therapie war in den ersten 4 Behandlungstagen ein höherer Volumenbedarf zu beobachten.

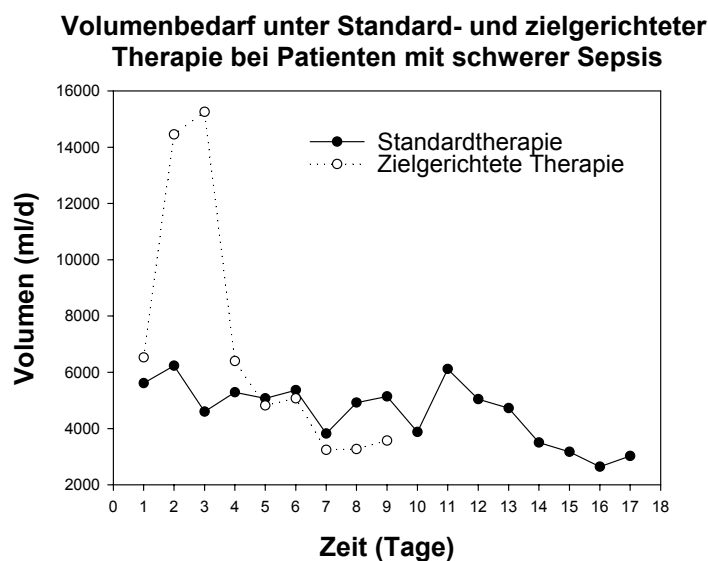


Abb. 15: Volumenbedarf unter Standard- und zielgerichteter Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis.

Den Bedarf an Erythrozytenkonzentraten unter Standard- und zielgerichteter Therapie zeigt Abbildung 16. Die Patienten mit einer zielgerichteten Therapie zeigten an Tag 3-5 einen

höheren Bedarf an Erythrozytenkonzentraten.

Erythrozytenbedarf unter Standard- und zielgerichteter Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis

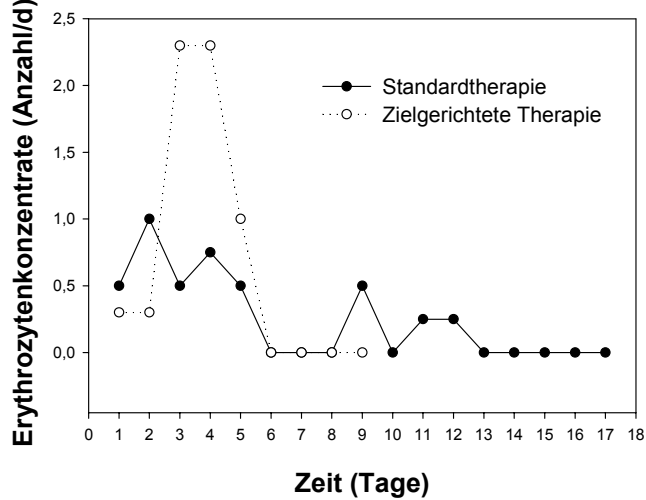


Abb. 16: Bedarf an Erythrozytenkonzentraten unter Standard- und zielgerichteter Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis.

Den Bedarf an Noradrenalin unter Standard- und zielgerichteter Therapie zeigt Abbildung 17. Unter zielgerichteter Therapie war der Bedarf an Noradrenalin niedriger und früher beendet.

Arterenolbedarf unter Standard- und zielgerichteter Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis

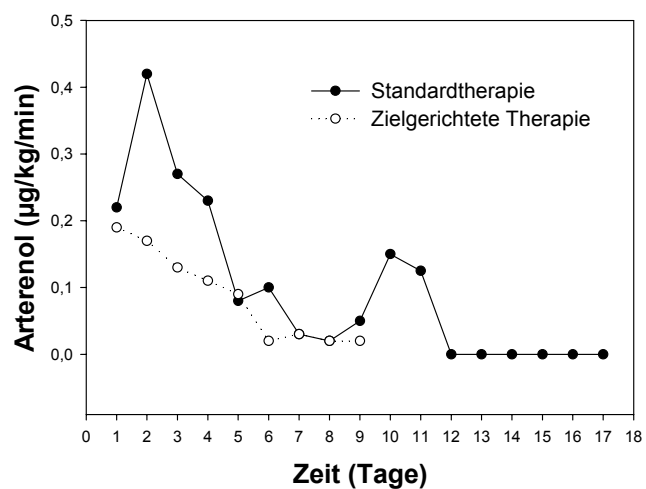


Abb. 17: Bedarf an Noradrenalin unter Standard- und zielgerichteter Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis.

4.2.3 Vasopressin-Therapie im septischen Schock

Es wurde an 8 Patienten im septischen Schock die Leberfunktion und die Leberperfusion anhand des Verlaufs der PDR_{ICG} unter Therapie mit Vasopressin untersucht.

Die demographischen und therapiebezogenen Daten der Patienten mit Vasopressin-Therapie im septischen Schock sind in Tabelle 13 aufgeführt.

| Patient | Alter (Jahre) | Geschlecht | Erkrankungsursache | APACHE II | SAPS II | MOF | SOFA | Letalität |
|---------|------------------|------------|-------------------------------|--------------|------------|-----|------|-----------|
| 1 | 71 | m | Bauchaortenaneurysma | 22,5 | 59 | 9 | 13 | - |
| 2 | 76 | w | Kardiakarzinom | 21 | 66 | 7 | 12 | - |
| 3 | 64 | w | Gastrointestinale Blutung | 22 | 54 | 10 | 14 | - |
| 4 | 66 | m | Pseudomembranöse Kolitis | | | | | |
| 5 | 66 | m | Duodenaltumor bei M. Crohn | 22 | 68 | 10 | 17 | - |
| 6 | 62 | m | Ösophaguskarzinom | 14 | 59 | 5 | 10 | + |
| 7 | 73 | m | Kolonperforation | 21 | 56 | 10 | 12 | - |
| 8 | 75 | w | Sigmaperforation | 20 | 52 | 9 | 13 | + |

Tabelle 13: Demographische und therapiebezogene Daten der Patienten mit Vasopressin-Therapie im septischen Schock. (APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [KNAUS et al. 1985a], SAPS = Simplified Acute Physiology Score [LE GALL et al. 1993], MOF = Multiple Organ Failure [GORIS et al. 1985], SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment [VINCENT et al. 1996]; m = männlich, w = weiblich, + = überlebt, - = verstorben)

Die Abbildung 18 zeigt die Darstellung der PDR_{ICG} vor und nach Therapie mit Vasopressin bei Patienten im septischen Schock, der Mittelwert mit Standardfehler ist in Abbildung 19 dargestellt. Es konnte kein signifikanter Abfall der PDR_{ICG} unter Therapie mit 4 IE/h

Vasopressin beobachtet werden.

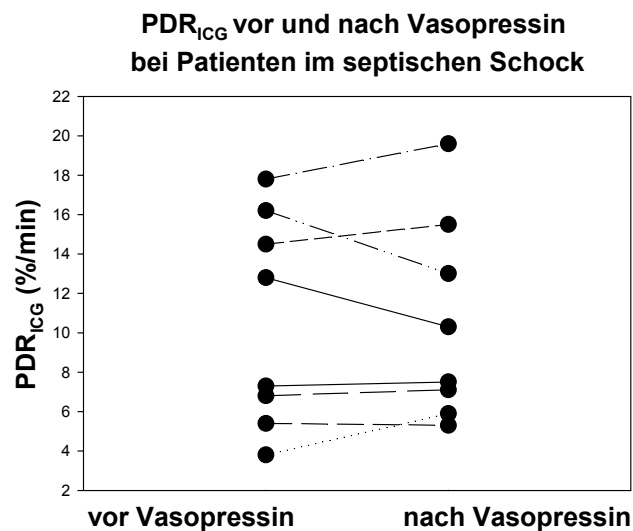


Abb. 18: Einzelverläufe der PDR_{ICG} unter Therapie mit Vasopressin bei Patienten im septischen Schock. Jeder Graph entspricht einer Messung der PDR_{ICG} vor und nach Therapie.

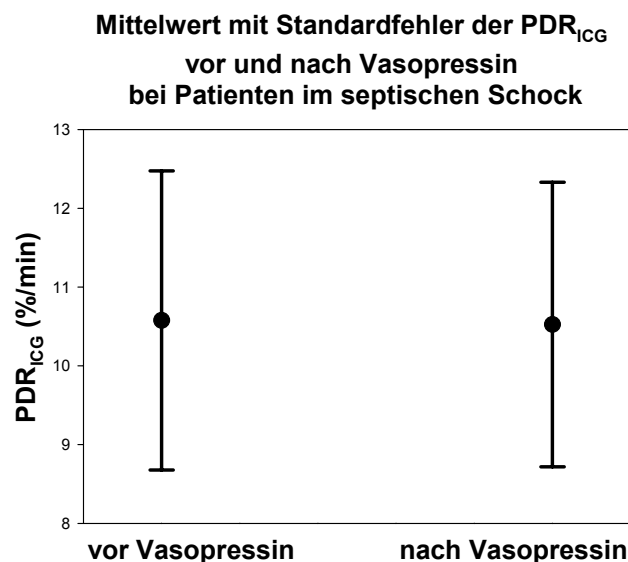


Abb. 19: Mittelwert mit Standardfehler der PDR_{ICG} unter Therapie mit Vasopressin bei Patienten im septischen Schock.
p > 0,05

4.3 Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen und mit Leberversagen nach Lebertransplantation

4.3.1 MARS bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen

In diesem Untersuchungsabschnitt wurde an Patienten mit einem akuten und „akut-auf-chronischen“ Leberversagen der Einfluss der MARS-Therapie auf die Leberfunktion und Leberdurchblutung anhand der PDR_{ICG} untersucht.

Demographische und therapiebezogene Daten

Ein 51 jähriger Patient (Tabelle 14, Nr. 1) erhielt wegen eines „akut-auf-chronischen“ Leberversagens im Rahmen einer Fundusvarizenblutung auf dem Boden einer äthyltoxischen Leberzirrhose Child C zwei Zyklen MARS-Therapie über 19 und 20 Stunden. Darunter kam es zu keiner Erholung der Leberfunktion, so dass der Patient 11 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation im fulminanten Leberversagen verstarb.

Ein 59 jähriger Patient (Tabelle 14, Nr. 2) wurde wegen einer Staphylococcus aureus-Peritonitis im Rahmen einer chronischen Alkoholhepatitis kontinuierlich mit MARS über 38 Stunden therapiert, wobei nach 24 Stunden ein Systemwechsel mit Austausch des Albumindialysats erfolgte. Hierunter kam es zu einem deutlichen Rückgang des Bilirubins und der übrigen Cholestaseparameter und zu einem Anstieg der PDR_{ICG} . Im Verlauf des 5. Behandlungstages entwickelte der Patient einen fulminanten septischen Schock, der selbst mit hohen Katecholamindosen nicht zu therapieren war, und verstarb im Multiorganversagen.

Eine 19 jährige Patientin (Tabelle 14, Nr. 3) erlitt ein „akut-auf-chronisches“ Leberversagen bei Morbus Wilson. Sie wurde kontinuierlich über 34 Stunden mit MARS behandelt, wobei nach 24 Stunden ein Systemwechsel stattfand. Hierunter kam es zunächst zu einer Besserung der quantitativen Bewusstseinsstörung und die Patientin wurde zur dringlichen Lebertransplantation gelistet. Am Nachmittag des zweiten Behandlungstages entwickelte die Patientin ein fulminantes Multiorganversagen und wurde für nicht mehr transplantierbar erachtet. Sie verstarb am nächsten Tag im Vollbild des Multiorganversagens.

Ein 32 jähriger Patient (Tabelle 14, Nr. 4) erkrankte im Rahmen einer Hepatitis B-Infektion an einer akuten Leberzellnekrose mit konsekutivem Leberversagen und wurde zur Überbrückung bis zur Lebertransplantation über 96 Stunden kontinuierlich mit MARS behandelt. Es fanden während der Therapie 5 Systemwechsel statt. Der Patient konnte 13 Tage nach erfolgreicher Lebertransplantation auf die Normalstation verlegt werden.

Ein 20 jähriger Patient (Tabelle 14, Nr. 5) erlitt bei einem 4-km-Lauf im Rahmen seines

Wehrdienstes einen Hitzschlag mit ausgedehnter Rhabdomyolyse und nachfolgendem Nieren- und Leberversagen. Wegen einer intrahepatischen Cholestase und Ammoniakwerten von 270 µg/dl wurde eine Therapie mit MARS begonnen, die nach 6 Stunden wegen akuter Blutung abgebrochen werden musste. Der Patient verstarb am 10. Behandlungstag im fulminanten Multiorganversagen.

Bei einem 68 jährigen Patienten (Tabelle 14, Nr. 6) kam es nach erweiterter Hemihepatektomie wegen eines Klatskin-Tumors zu einem Versagen der Restleber. Er wurde bei massivem Anstieg des Bilirubins und der Transaminasen mit 3 Zyklen MARS über 11,5, 5 und 9,5 Stunden behandelt. Der Patient konnte nach 4 intensivmedizinischen Behandlungstagen auf die Normalstation verlegt werden.

Im Rahmen einer Ösophagusvarizenblutung auf dem Boden einer äthyltoxischen Leberfibrose und –zirrhose erhielt ein 42 jähriger Patient (Tabelle 14, Nr. 7) 3 MARS-Zyklen über zweimal 12 und einmal 14,5 Stunden. Hierunter kam es zu einem Abfall der Transaminasen und des Bilirubins. Der Patient wurde zur weiteren intensivmedizinischen Therapie auf die internistische Intensivstation verlegt.

Die demographischen und therapiebezogenen Daten der Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen sind in Tabelle 14 aufgelistet.

| Patient | Alter (Jahre) | Geschlecht (m/w) | Anzahl (n) der MARS- Zyklen | Dauer der MARS- Zyklen (Stunden) | Letalität |
|---------|------------------|---------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| 1 | 51 | m | 2 | 19 + 20 | - |
| 2 | 59 | m | 1 | 38 | - |
| 3 | 19 | w | 1 | 34 | - |
| 4 | 32 | m | 1 | 96 | + |
| 5 | 20 | m | 1 | 6 | - |
| 6 | 68 | m | 3 | 11,5 + 5 + 9,5 | + |
| 7 | 42 | m | 3 | 12 + 12 + 14,5 | + |

Tabelle 14: Daten der Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen. (m = männlich, w = weiblich; + = überlebt, - = verstorben)

Bestimmung der PDR_{ICG} unter MARS-Therapie

Unter der Therapie mit MARS bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen ließ sich kein signifikanter Anstieg der PDR_{ICG} nachweisen. Es kam bei 9

Zyklen zu einem leichten nicht signifikanten Anstieg der PDR_{ICG} , bei 1 Zyklus fiel die PDR_{ICG} ab. Bei einem Zyklus konnte keine PDR_{ICG} ermittelt werden.

Die Einzelverläufe der PDR_{ICG} sind in Abbildung 20 dargestellt, der Mittelwert mit Standardfehler ist in Abbildung 21 dargestellt.

PDR_{ICG} vor und nach MARS bei Patienten mit akutem und "akut-auf-chronischem" Leberversagen

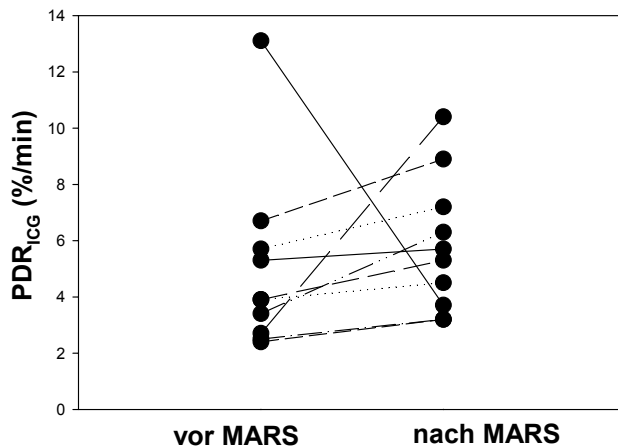


Abb. 20: Einzelverläufe der PDR_{ICG} unter MARS-Therapie bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen. Jeder Graph entspricht einer Messung der PDR_{ICG} vor und nach einem Zyklus MARS-Therapie.

PDR_{ICG} vor und nach MARS bei Patienten mit akutem und "akut-auf-chronischem" Leberversagen

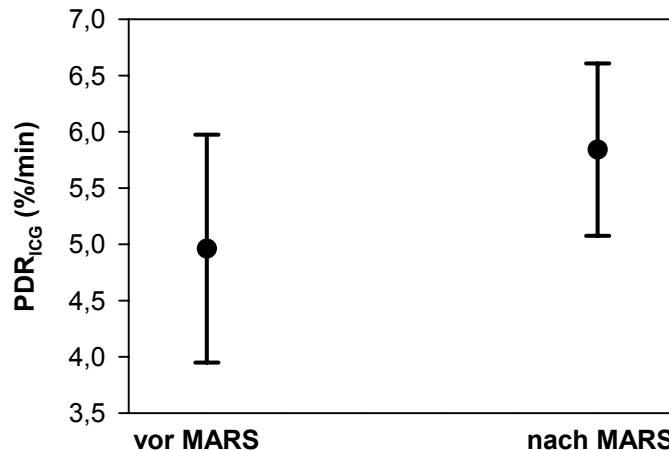


Abb. 21: Mittelwert mit Standardfehler der PDR_{ICG} unter MARS-Therapie bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen.
 $p > 0,05$

Bestimmung des Bilirubins unter MARS-Therapie

Es zeigte sich ein signifikanter Abfall ($p = 0,02$) des Bilirubins unter MARS-Therapie bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen. In 10 Zyklen MARS

konnte ein Abfall des Bilirubins beobachtet werden. Für einen Zyklus wurden keine Bilirubin-Werte ermittelt.

Die Einzelverläufe des Bilirubins sind in Abbildung 22 dargestellt, der Mittelwert mit Standardfehler in Abbildung 23.

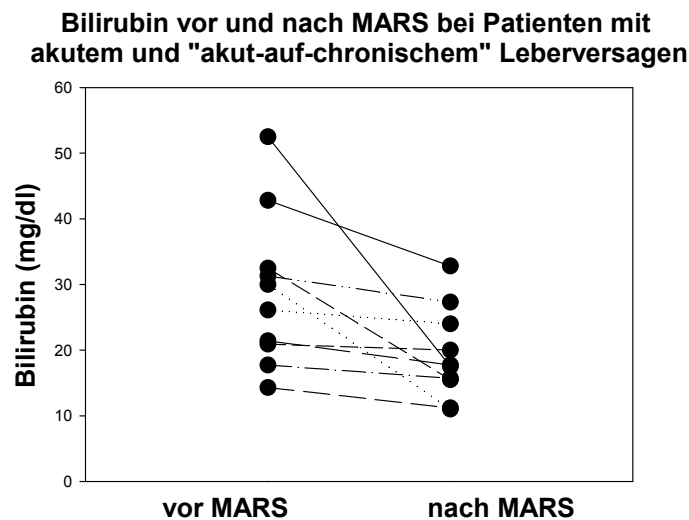


Abb. 22: Einzelverläufe des Bilirubins unter MARS-Therapie bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen. Jeder Graph entspricht einer Messung des Bilirubins vor und nach einem Zyklus MARS-Therapie.

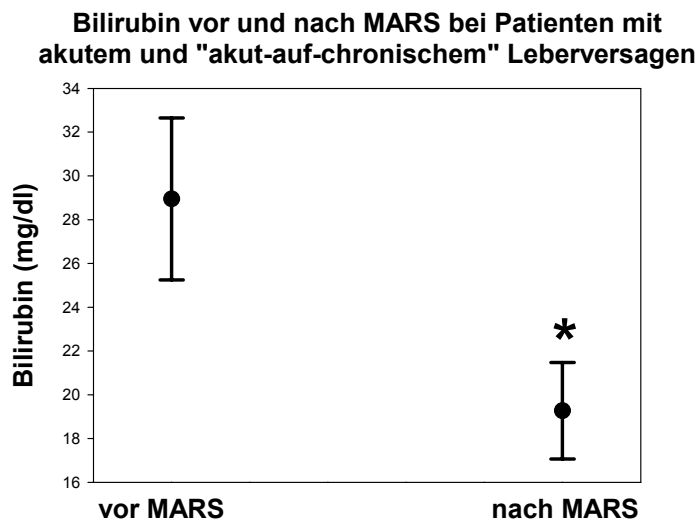


Abb. 23: Mittelwert mit Standardfehler des Bilirubins unter MARS-Therapie bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen.

* $p < 0,05$

Bestimmung der Alkalischen Phosphatase unter MARS-Therapie

Es ließ sich kein signifikanter Abfall der Alkalischen Phosphatase unter MARS-Therapie bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen nachweisen. In 6 Zyklen

MARS kam es zu einem Abfall der Alkalischen Phosphatase, unter 5 Zyklen MARS stieg die Alkalische Phosphatase an.

Der Mittelwert mit Standardfehler der Alkalischen Phosphatase ist in Abbildung 24 dargestellt.

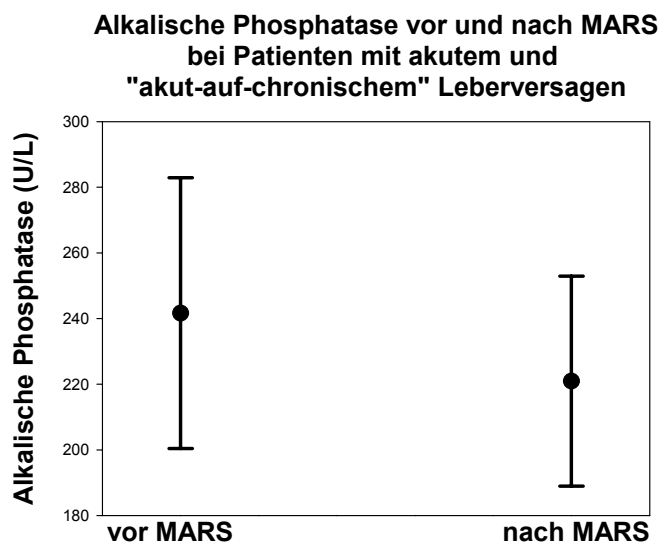


Abb. 24: Mittelwert mit Standardfehler der Alkalischen Phosphatase unter MARS-Therapie bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen.
 $p > 0,05$

Bestimmung der γ -GT unter MARS-Therapie

Die γ -GT fiel unter MARS bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen nicht signifikant ab. In 10 Zyklen MARS konnte ein Abfall der γ -GT beobachtet werden, während in 1 Zyklus die γ -GT anstieg.

Der Mittelwert mit Standardfehler der γ -GT ist in Abbildung 25 dargestellt.

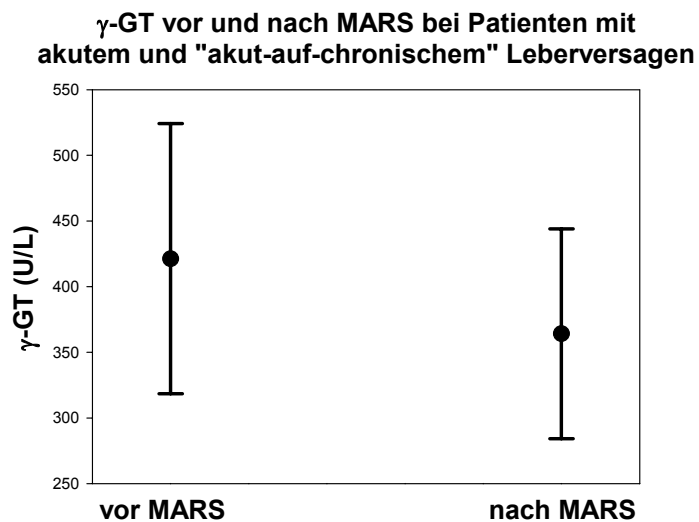


Abb. 25: Mittelwert mit Standardfehler der γ -GT unter MARS-Therapie bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen.
 $p > 0,05$

Bestimmung der GLDH unter MARS-Therapie

Unter MARS ließ sich kein signifikanter Abfall der GLDH bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen beobachten. In 8 Zyklen kam es zu einem Abfall der GLDH, in einem Zyklus stieg die GLDH an. Für 2 Zyklen lagen keine Werte der GLDH vor.

Der Mittelwert mit Standardfehler der GLDH ist in Abbildung 26 dargestellt.

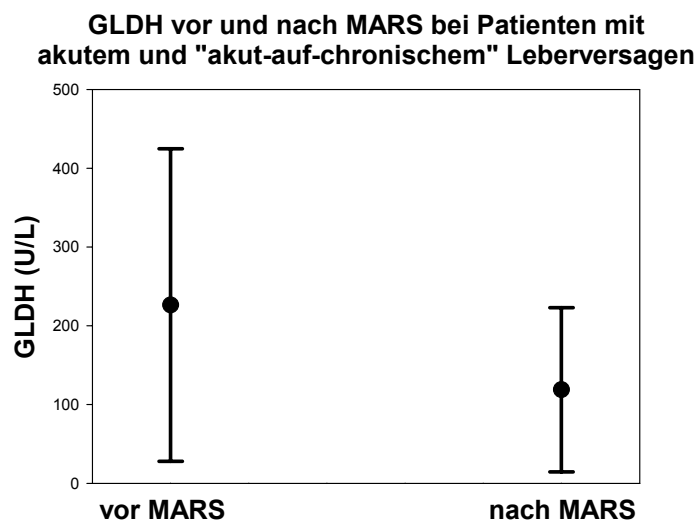


Abb. 26: Mittelwert mit Standardfehler der GLDH unter MARS-Therapie bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen.
 $p > 0,05$

Bestimmung der AST unter MARS-Therapie

Es zeigte sich bei der Bestimmung der AST unter MARS bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen kein signifikanter Abfall der Werte. In 8 Zyklen konnte ein Abfall der AST beobachtet werden, in zwei Zyklen stieg sie an, bei einem Zyklus blieb die

AST unverändert.

Der Mittelwert mit Standardfehler der AST ist in Abbildung 27 dargestellt.

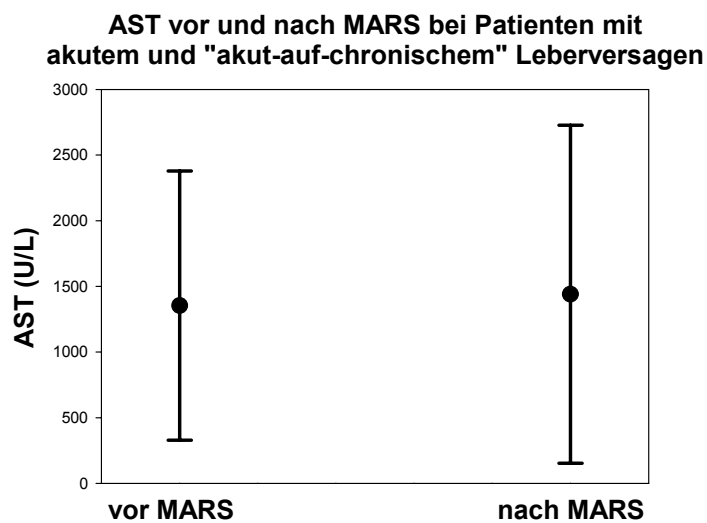


Abb. 27: Mittelwert mit Standardfehler der AST unter MARS-Therapie bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen.
 $p > 0,05$

Bestimmung der ALT unter MARS-Therapie

Die ALT fiel unter MARS in dieser Untersuchungsgruppe nicht signifikant ab. In 8 Zyklen konnte ein Abfall der ALT beobachtet werden, in 3 Zyklen stieg die ALT an.

Der Mittelwert mit Standardfehler der ALT ist in Abbildung 28 dargestellt.

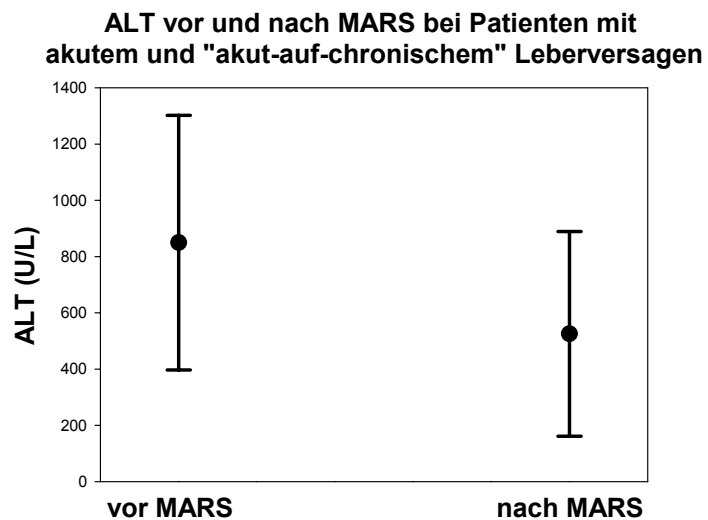


Abb. 28: Mittelwert mit Standardfehler der ALT unter MARS-Therapie bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen.

$p > 0,05$

Bestimmung der LDH unter MARS-Therapie

Es kam zu keinem signifikanten Abfall der LDH unter MARS bei den Patienten mit einem akuten und „akut-auf-chronischen“ Leberversagen. In 4 Zyklen stieg die LDH an, in den übrigen 6 Zyklen fiel die LDH unter Therapie ab. Für einen Zyklus lagen keine Werte vor.

Der Mittelwert mit Standardfehler der LDH ist in Abbildung 29 dargestellt.

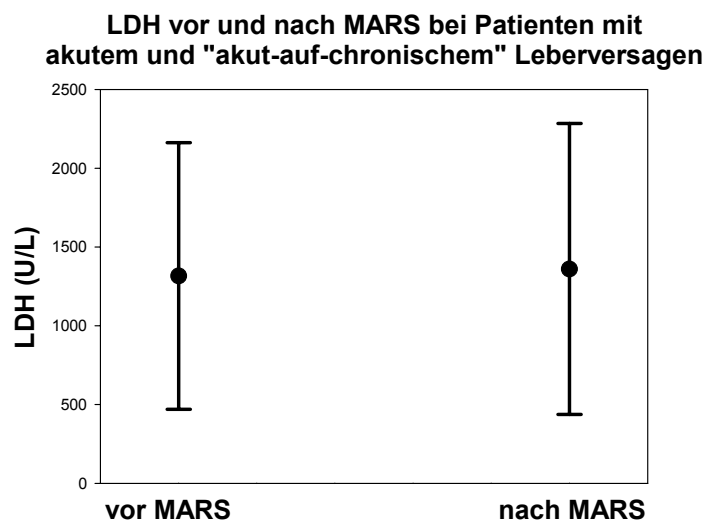


Abb. 29: Mittelwert mit Standardfehler der LDH unter MARS-Therapie bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen.
 $p > 0,05$

Verlauf der Nierenretentionswerte unter MARS-Therapie

Es kam zu keinem signifikanten Abfall des Kreatinins unter MARS bei den Patienten mit einem akuten und „akut-auf-chronischen“ Leberversagen. Bei 4 Patienten fiel der Kreatinin-Wert unter MARS ab, bei 3 Patienten kam es zu einem Anstieg des Kreatinins.

Die Einzelverläufe des Kreatinins sind in Abbildung 30 dargestellt.

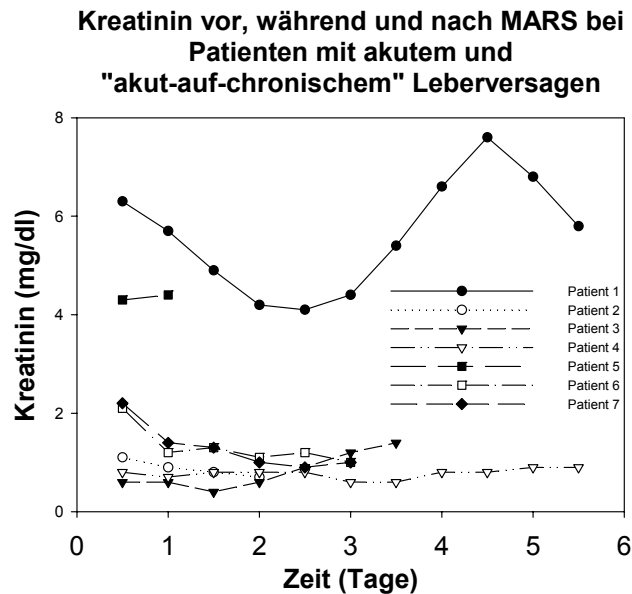


Abb. 30: Verlauf der Kreatinin-Werte unter MARS-Therapie bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen. Der erste Wert entspricht dem Kreatinin vor der Therapie, der jeweils letzte Wert stellt das Kreatinin nach MARS dar.

$p > 0,05$

Unter MARS bei akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen kam es insgesamt zu keinem signifikanten Abfall des Harnstoffs; bei 3 Patienten konnte ein Abfall des Harnstoffs beobachtet werden, bei 4 Patienten stieg der Harnstoff unter Therapie an.

Die Einzelverläufe des Harnstoffs sind in Abbildung 31 dargestellt.

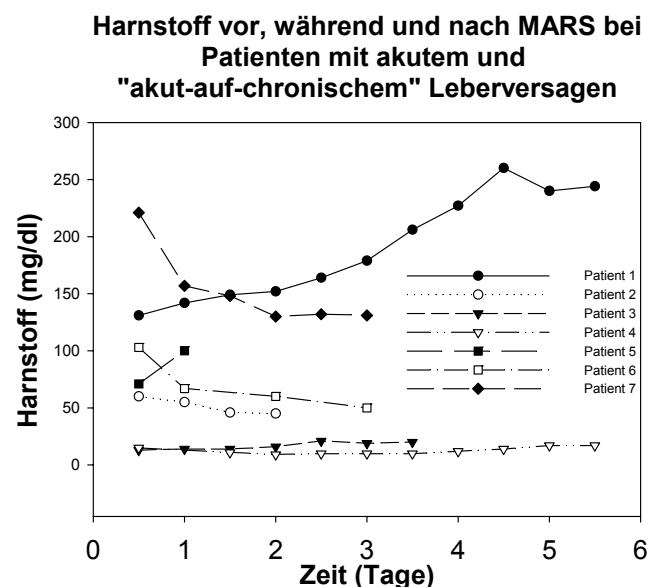


Abb. 31: Verlauf der Harnstoff-Werte unter MARS-Therapie bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen. Der erste Wert entspricht dem Harnstoff vor der Therapie, der jeweils letzte Wert stellt den Harnstoff nach MARS dar.

$p > 0,05$

Noradrenalinbedarf unter MARS-Therapie

Es kam zu keinem signifikanten Anstieg des Bedarfs an Noradrenalin unter MARS bei den Patienten mit einem akuten und „akut-auf-chronischen“ Leberversagen. 4 Patienten

benötigten sowohl vor, als auch während und nach MARS keine Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin. Bei 2 Patienten kam es unter MARS zu einer Steigerung des Noradrenalinbedarfs, bei einem Patienten fiel der Bedarf an Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin.

Die Einzelverläufe des Noradrenalinbedarfs sind in Abbildung 32 dargestellt.

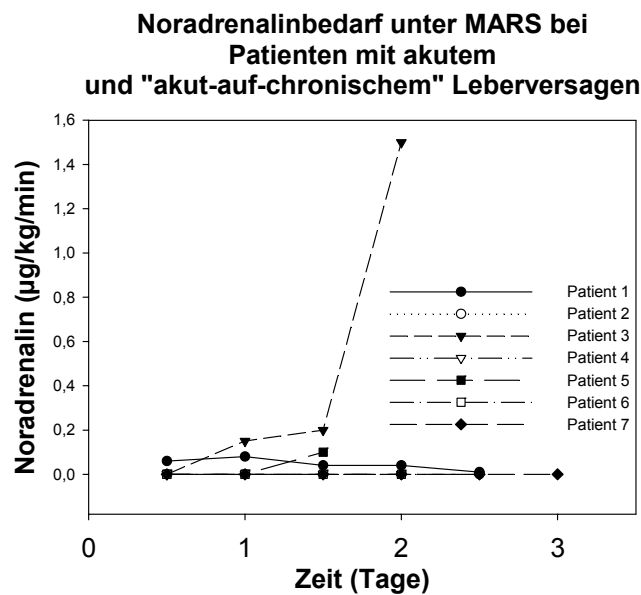


Abb. 32: Verlauf des Noradrenalinbedarfs unter MARS-Therapie bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen. Der erste Wert entspricht dem Bedarf an Noradrenalin vor der Therapie, der jeweils letzte Wert stellt den Noradrenalinbedarf nach MARS dar.

$p > 0,05$

4.3.2 MARS bei Patienten mit Leberversagen nach Lebertransplantation

In diesem Untersuchungsabschnitt wurde an Patienten mit einem Leberversagen nach Lebertransplantation der Einfluss der MARS-Therapie auf die Leberfunktion und

Leberdurchblutung anhand der PDR_{ICG} untersucht.

Demographische und therapiebezogene Daten

Ein 50 jähriger Patient (Tabelle 15, Nr.1) erhielt bei einer ausgeprägten Exkretionsstörung mit Anstieg der Cholestaseparameter (γ -GT auf 717 U/L und der AP auf 494 U/L) und nahezu fehlender Bilirubinausscheidung in die Galle (Bilirubin aus der T-Drainage 4 mg/dl bei plasmatischem Bilirubin von 17 mg/dl) ab dem 16. Tag nach Lebertransplantation eine kontinuierliche MARS-Therapie. Die extrakorporale Leberunterstützung wurde für insgesamt 46 Stunden durchgeführt, wobei nach 24 Stunden eine Unterbrechung für maximal eine Stunde zum Systemwechsel mit Austausch des Albumindialysats erfolgte. Unter diesem Zyklus kam es zu einem Anstieg der PDR_{ICG} auf 22,5 %/min, die Cholestaseparameter fielen (γ -GT 552 U/L, AP 319 U/L) und das Bilirubin aus der T-Drainage stieg auf 32,1 mg/dl bei plasmatischem Bilirubin von 4,1 mg/dl. Der Patient wurde am 21. postoperativen Tag nach Kostaufbau und mit stabiler Exkretionsleistung der Leber auf die Normalstation verlegt.

Ein 64 jähriger Patient (Tabelle 15, Nr. 2) erhielt bei steigendem Bilirubin im Serum auf 32 mg/dl ab dem 12. Tag nach Transplantation zunächst einen Zyklus MARS-Therapie über 24 Stunden. Unter diesem Zyklus stieg die PDR_{ICG} von 6,6 %/min auf 9,6 %/min an, während das Bilirubin im Serum auf 25 mg/dl sank. Innerhalb der nächsten vier Tage kam es zu einer erneuten Verschlechterung der Exkretionsleistung der Leber und einem Abfall der PDR_{ICG} auf 8,7 %/min, so dass am 17. postoperativen Tag ein zweiter MARS-Zyklus über 18 Stunden erfolgte. Hierunter kam es zu einem Anstieg der PDR_{ICG} auf 10,8 %/min und das Serum-Bilirubin fiel auf 14 U/L. Der Patient wurde am 31. postoperativen Tag bei stabiler Leberfunktion auf die Normalstation verlegt.

Bei einem 60 jährigen Patienten (Tabelle 15, Nr. 3) kam es nach initial unkompliziertem Verlauf nach Transplantation und bereits Verlegung auf die Normalstation am 12. postoperativen Tag zu einer sekundären Leberdysfunktion bei intra- und posthepatischer Cholestase sowie einem Anstieg der Kreatinin-Werte, die eine Wiederaufnahme auf die Intensivstation erforderten. Zuvor war eine endoskopische retrograde Cholangiographie mit Papillotomie und Einlage eines Doppelpigtail-Katheters bei Leckage des Ductus choledochus erfolgt. Bei zunehmender Vigilanzminderung und anhaltend hohen Cholestaseparametern (γ -GT 334 U/L, AP 134 U/L) erhielt der Patient am 14. postoperativen Tag bei einer PDR_{ICG} von 5,2 %/min einen Zyklus MARS-Therapie über 24 Stunden. Die PDR_{ICG} stieg auf 8,9 %/min,

die γ -GT sank auf 182 U/L, die AP auf 88 U/L. Gleichzeitig kam es zu einer Verbesserung der Vigilanz. Bei erneuter Cholestase wurde ein zweiter MARS-Zyklus über 22 Stunden durchgeführt. Der Patient wurde mit einer PDR_{ICG} von 10,5 %/min und guter Vigilanz am 26. postoperativen Tag auf die Normalstation zurückverlegt.

Ein 28 jähriger Patient (Tabelle 15, Nr. 4) mit infizierter Leber- und Choledochusnekrose bei protrahiertem Verschuß der Arteria hepatica erhielt ab dem 79. postoperativen Tag einen Zyklus MARS-Therapie über 20 Stunden. Hierunter kam es zu einem diskreten Anstieg der PDR_{ICG} von 4,7 %/min auf 5,8 %/min. Die Hepatische Enzephalopathie III.-IV. Grades verbesserte sich deutlich. Bei chirurgisch nicht sanierbarer infizierter Nekrose bestand keine weitere Therapieoption, so dass der Patient am 91. Tag nach Transplantation verstarb.

Ein 56 jähriger Patient (Tabelle 15, Nr. 5) mit primärem Transplantatversagen konnte bis zur Retransplantation am 3. postoperativen Tag erfolgreich mittels 10-stündiger MARS-Therapie überbrückt werden. Nach Retransplantation trat erneut eine Transplantatdysfunktion im Rahmen einer schweren Sepsis auf, woraufhin er nochmals zwei Zyklen MARS-Therapie über 24 und 9 Stunden erhielt. Hierunter kam es bei Progredienz des septischen Grundleidens zu keinem Anstieg der PDR_{ICG} . Der Patient verstarb am 9. Tag nach Retransplantation im Vollbild des septischen Schocks mit Multiorganversagen.

Ein 40 jähriger Patient (Tabelle 15, Nr. 6) war wegen einer Leberzirrhose bei primär sklerosierender Cholangitis lebertransplantiert worden. Nach einem initial unkomplizierten Verlauf wurde er 5 Monate später wegen eines chronischen Transplantatversagens bei Ischemic Type Biliary Lesions retransplantiert. Postoperativ bestand ein primäres Transplantatversagen mit einer PDR_{ICG} von 4,4 %/min, weswegen er ab dem 2. postoperativen Tag kontinuierlich mit MARS behandelt wurde. Bei fehlender Erholung der Leberfunktion wurde der Patient high urgency zur Re-Re-Transplantation gelistet, die am 5. postoperativen Tag erfolgte. Der postoperative Verlauf war durch ein ausgedehntes Hämatom des Mesocolon transversum mit nachfolgender Hemikolektomie erschwert, die Lebersynthese- und Exkretionsleistung jedoch unbeeinträchtigt, so dass der Patient am 35. postoperativen Tag auf die Normalstation verlegt werden konnte.

Die demographischen sowie die therapiebezogenen Daten der Patienten mit MARS-Therapie nach Lebertransplantation sind in Tabelle 15 aufgelistet.

| Patient | Alter (Jahre) | Geschlecht (m/w) | Anzahl (n) der MARS-Zyklen | Dauer der MARS- Zyklen (Stunden) | Beginn der MARS- Therapie (postop. Tag) | Letalität |
|---------|------------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------------------|---|-----------|
| 1 | 50 | m | 1 | 46 | 16 | + |
| 2 | 64 | m | 2 | 24 + 18 | 12 | + |
| 3 | 60 | m | 2 | 24 + 22 | 14 | + |
| 4 | 28 | m | 1 | 20 | 79 | - |
| 5 | 56 | m | 3 | 10 + 24 + 9 | 1 | - |
| 6 | 40 | m | 1 | 40 | 2 | + |

Tabelle 15: Demographische und therapiebezogene Daten der Patienten nach Lebertransplantation (m = männlich, w = weiblich; + = überlebt, - = verstorben).

Bestimmung der PDR_{ICG} unter MARS-Therapie

Unter der Therapie mit MARS bei Patienten mit einer gestörten Leberfunktion nach Lebertransplantation ließ sich kein signifikanter Anstieg der PDR_{ICG} nachweisen. Es kam bei 8 Zyklen MARS zu einem Anstieg der PDR_{ICG} , bei zwei Zyklen fiel die PDR_{ICG} ab.

Die Einzelverläufe der PDR_{ICG} sind in Abbildung 33 dargestellt, der Mittelwert mit Standardfehler ist in Abbildung 34 dargestellt.

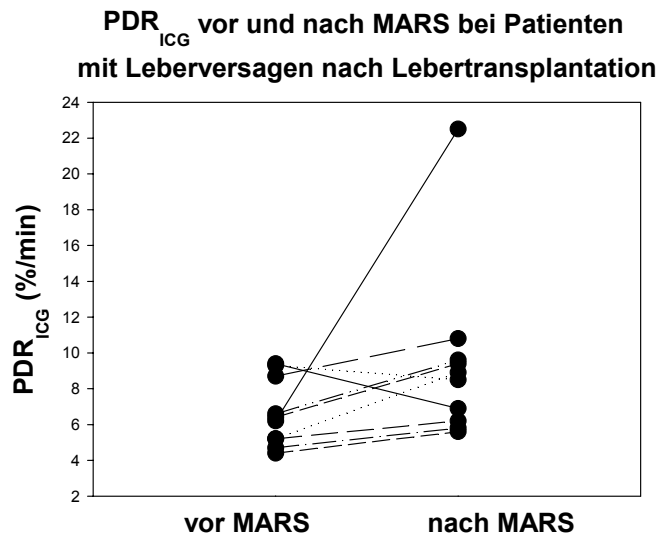


Abb. 33: Einzelverläufe der PDR_{ICG} unter MARS-Therapie bei Patienten nach Lebertransplantation. Jeder Graph entspricht einer Messung der PDR_{ICG} vor und nach einem Zyklus MARS-Therapie.

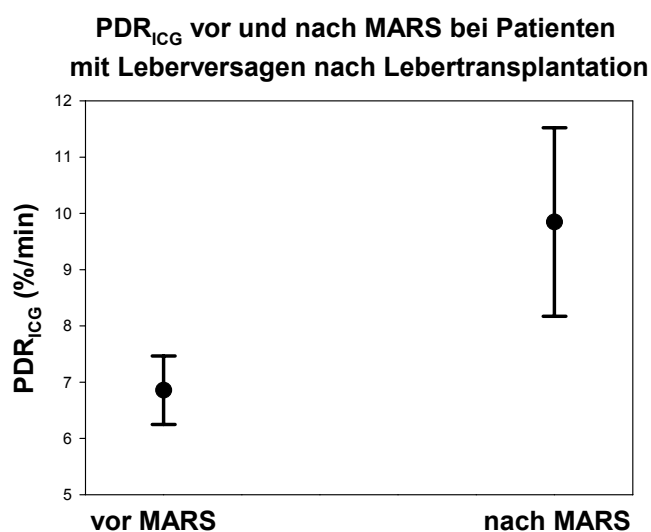


Abb. 34: Mittelwert mit Standardfehler der PDR_{ICG} bei lebertransplantierten Patienten unter MARS-Therapie.

$p > 0,05$

Bestimmung des Bilirubins unter MARS-Therapie

Es zeigte sich ein signifikanter Abfall ($p = 0,0047$) des Bilirubins unter MARS-Therapie bei Patienten mit einer gestörten Leberfunktion nach Lebertransplantation. In 7 Zyklen MARS konnte ein Abfall des Bilirubins beobachtet werden, bei 3 Zyklen wurden keine Bilirubin-Werte ermittelt.

Die Einzelverläufe des Bilirubins sind in Abbildung 35 dargestellt, der Mittelwert mit Standardfehler in Abbildung 36.

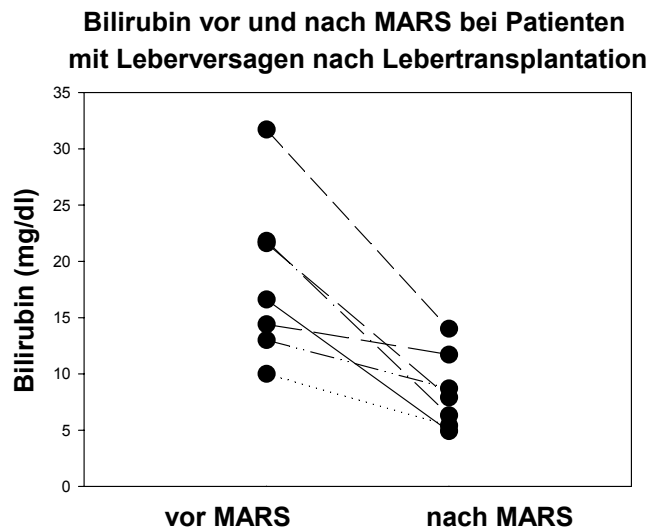


Abb. 35: Einzelverläufe des Bilirubins unter MARS-Therapie bei Patienten nach Lebertransplantation. Jeder Graph entspricht einer Messung des Bilirubins vor und nach einem Zyklus MARS-Therapie.

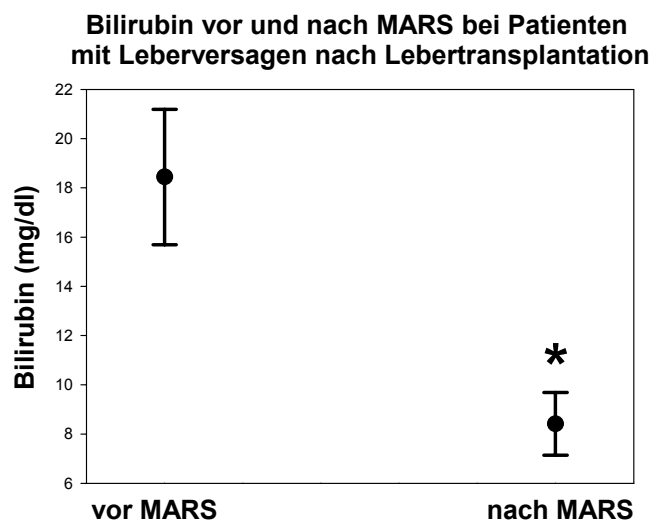


Abb. 36: Mittelwert mit Standardfehler des Bilirubins bei lebertransplantierten Patienten unter MARS-Therapie.

* $p < 0,0047$

Bestimmung der Alkalischen Phosphatase unter MARS-Therapie

Es ließ sich kein signifikanter Abfall der Alkalischen Phosphatase unter MARS-Therapie bei Patienten mit einer gestörten Leberfunktion nach Lebertransplantation nachweisen. In 6 Zyklen MARS kam es zu einem Abfall der Alkalischen Phosphatase, unter einem Zyklus MARS stieg die Alkalische Phosphatase an. Bei 3 Zyklen konnten keine Werte für die Alkalische Phosphatase erhoben werden.

Der Mittelwert mit Standardfehler der Alkalischen Phosphatase ist in Abbildung 37 dargestellt.

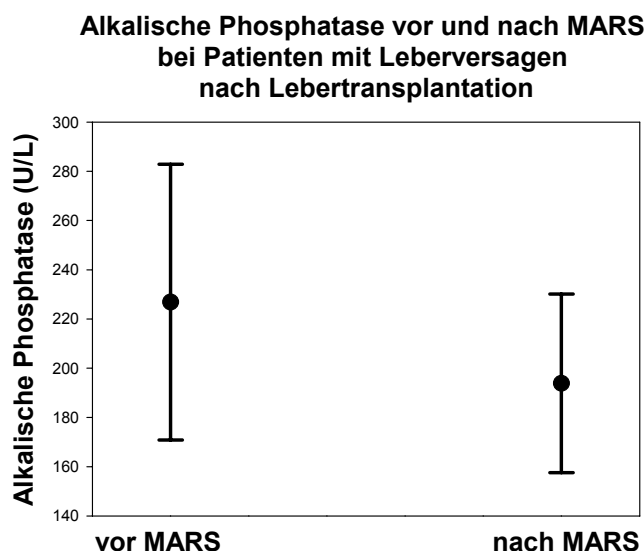


Abb. 37: Mittelwert mit Standardfehler der Alkalischen Phosphatase bei lebertransplantierten Patienten unter MARS-Therapie.
 $p > 0,05$

Bestimmung der γ -GT unter MARS-Therapie

Die γ -GT fiel unter MARS bei Patienten nach Lebertransplantation nicht signifikant ab. In 5

Zyklen MARS konnte ein Abfall der γ -GT beobachtet werden, während in 2 Zyklen die γ -GT anstieg. In 3 MARS-Zyklen konnten keine Werte der γ -GT erhoben werden.

Der Mittelwert mit Standardfehler der γ -GT ist in Abbildung 38 dargestellt.

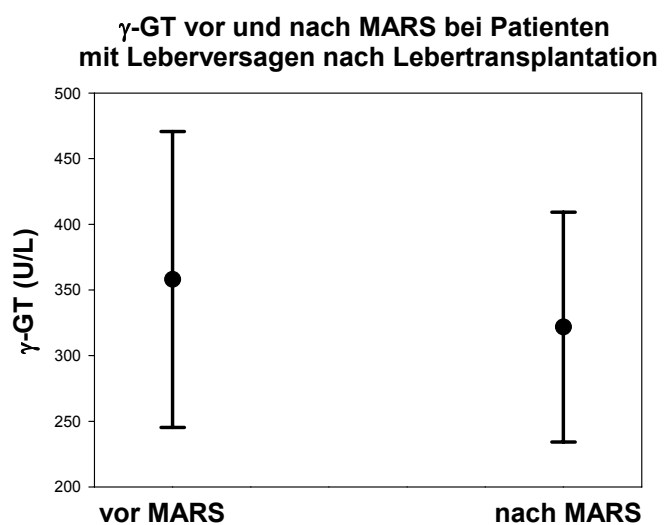


Abb. 38: Mittelwert mit Standardfehler der γ -GT bei lebertransplantierten Patienten unter MARS-Therapie.
 $p > 0,05$

Bestimmung der GLDH unter MARS-Therapie

Unter MARS ließ sich kein signifikanter Abfall der GLDH bei Patienten nach

Lebertransplantation beobachten. In 5 Zyklen kam es zu einem Abfall der GLDH, in einem Zyklus stieg die GLDH an. Für 4 Zyklen lagen keine Werte der GLDH vor.

Der Mittelwert mit Standardfehler der GLDH ist in Abbildung 39 dargestellt.

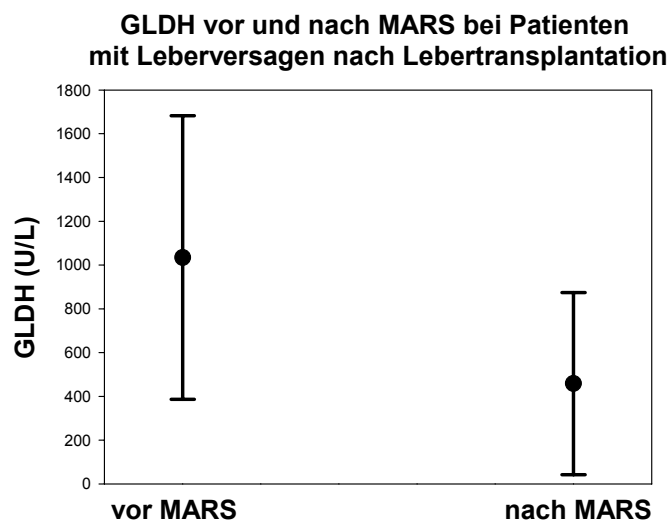


Abb. 39: Mittelwert mit Standardfehler der GLDH bei lebertransplantierten Patienten unter MARS-Therapie.
 $p > 0,05$

Bestimmung der AST unter MARS-Therapie

Es zeigte sich bei der Bestimmung der AST unter MARS bei Patienten nach

Lebertransplantation kein signifikanter Abfall der Werte. In 7 Zyklen fiel die AST ab, für 3 Zyklen lagen keine Werte vor.

Der Mittelwert mit Standardfehler der AST ist in Abbildung 40 dargestellt.

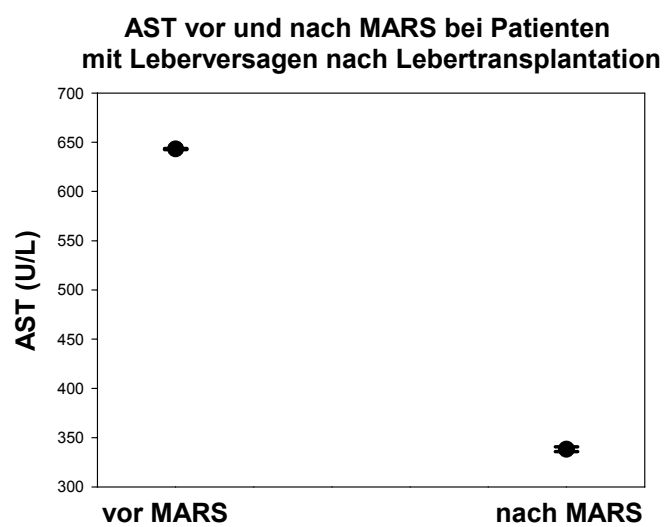


Abb. 40: Mittelwert mit Standardfehler der AST bei lebertransplantierten Patienten unter MARS-Therapie.
 $p > 0,05$

Bestimmung der ALT unter MARS-Therapie

In allen MARS-Zyklen dieser Untersuchungsgruppe fiel die ALT unter Therapie ab, jedoch

war der Wert nicht signifikant. Für 3 Zyklen lagen keine Werte der ALT vor.

Der Mittelwert mit Standardfehler der ALT ist in Abbildung 41.

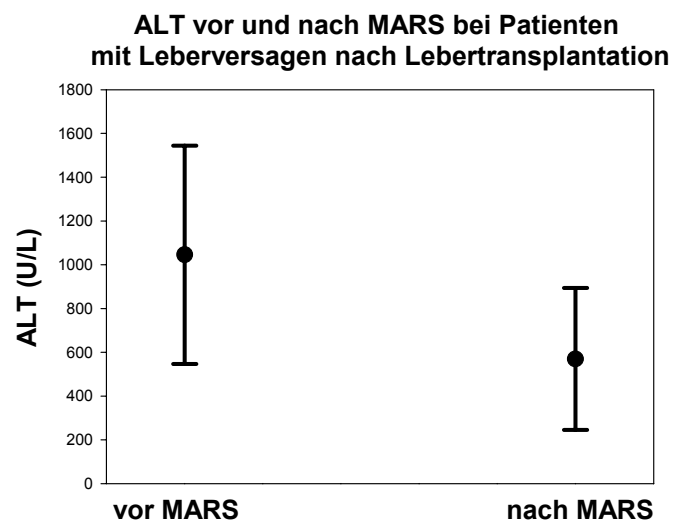


Abb. 41: Mittelwert mit Standardfehler der ALT bei lebertransplantierten Patienten unter MARS-Therapie.
 $p > 0,05$

Bestimmung der LDH unter MARS-Therapie

Es kam zu keinem signifikanten Abfall der LDH unter MARS bei den Patienten nach

Lebertransplantation. In einem Zyklus stieg die LDH an, in den übrigen 6 Zyklen fiel die LDH unter Therapie ab. Für 3 Zyklen lagen keine Werte der LDH vor.

Der Mittelwert mit Standardfehler der LDH ist in Abbildung 42 dargestellt.

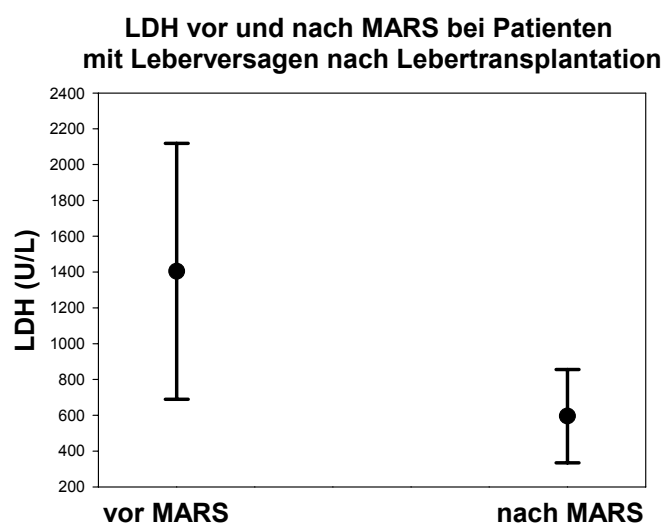


Abb. 42: Mittelwert mit Standardfehler der LDH bei lebertransplantierten Patienten unter MARS-Therapie.
 $p > 0,05$

Verlauf der Nierenretentionswerte unter MARS-Therapie

Es kam zu keinem signifikanten Abfall des Kreatinins unter MARS bei den Patienten nach

Lebertransplantation. Bei 5 Patienten fiel der Kreatinin-Wert unter MARS ab. Für einen Patienten lagen keine Kreatinin-Werte vor.

Die Einzelverläufe des Kreatinins sind in Abbildung 43 dargestellt.

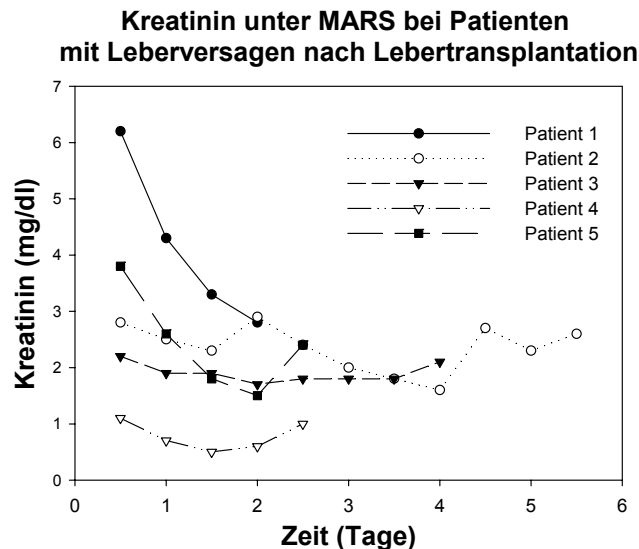


Abb. 43: Verlauf der Kreatinin-Werte unter MARS-Therapie bei Patienten nach Lebertransplantation. Der erste Wert entspricht dem Kreatinin vor der Therapie, der jeweils letzte Wert stellt das Kreatinin nach MARS dar.

$p > 0,05$

Unter MARS nach Lebertransplantation kam es insgesamt zu keinem signifikanten Abfall des Harnstoffs; bei 3 Patienten konnte ein Abfall des Harnstoffs beobachtet werden, bei 2 Patienten stieg der Harnstoff unter Therapie an. Für 1 Patienten lagen keine Harnstoffwerte vor. Die Einzelverläufe des Harnstoffs sind in Abbildung 44 dargestellt.

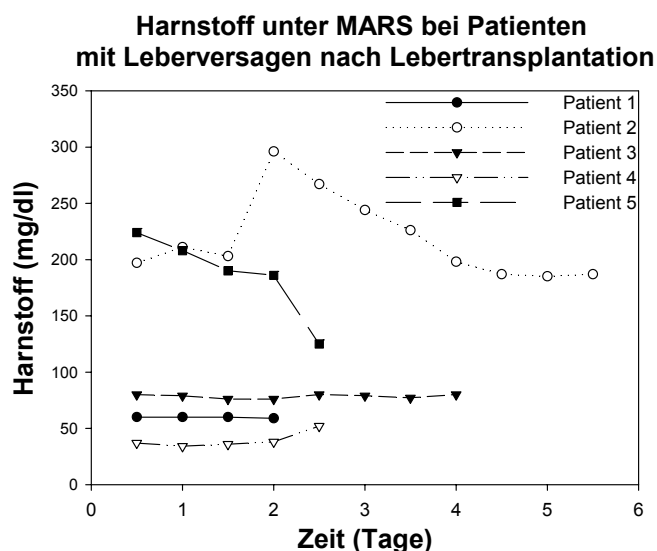


Abb. 44: Verlauf der Harnstoff-Werte unter MARS-Therapie bei Patienten nach Lebertransplantation. Der erste Wert entspricht dem Harnstoff vor der Therapie, der jeweils letzte Wert stellt den Harnstoff nach MARS dar.

$p > 0,05$

Noradrenalinbedarf unter MARS-Therapie

Es kam zu keinem signifikanten Anstieg des Bedarfs an Noradrenalin unter MARS bei den

Patienten nach Lebertransplantation. 3 Patienten benötigten sowohl vor, als auch während und nach MARS keine Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin. Bei 2 Patienten kam es unter MARS zu einer Steigerung des Noradrenalinbedarfs, bei einem Patienten fiel der Bedarf an Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin.

Die Einzelverläufe des Noradrenalinbedarfs sind in Abbildung 45 dargestellt.

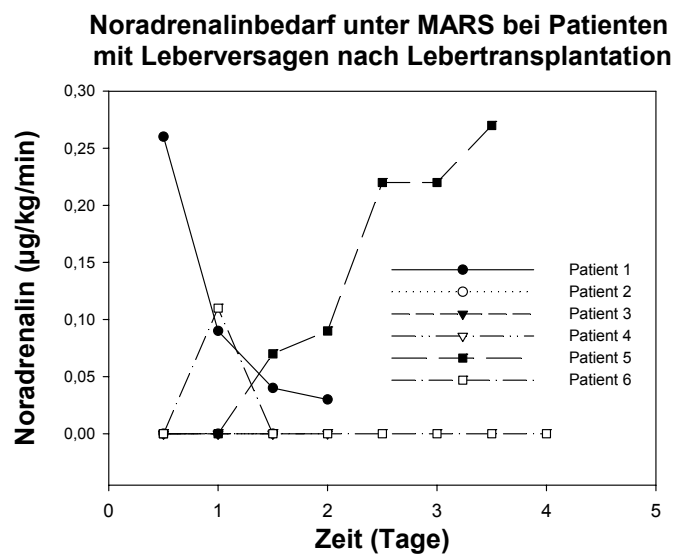


Abb. 45: Verlauf des Noradrenalinbedarfs unter MARS-Therapie bei Patienten nach Lebertransplantation. Der erste Wert entspricht dem Bedarf an Noradrenalin vor der Therapie, der jeweils letzte Wert stellt den Noradrenalinbedarf nach MARS dar.

$p > 0,05$

5. DISKUSSION

Störungen der Leberfunktion bis hin zum Leberversagen stellen für Patienten eine lebensbedrohliche Erkrankung dar, da der Ausfall der Leberfunktion aufgrund der zentralen Rolle der Leber im Intermediärstoffwechsel und als Immunorgan zahlreiche Komplikationen nach sich zieht. Die Bemühungen der Intensivmediziner haben zum Ziel, durch geeignete therapeutische Maßnahmen die Leberfunktion vorübergehend zu unterstützen, um zur Regeneration der geschädigten Leber beizutragen und lebensbedrohliche Komplikationen zu verhindern, oder, bei zu weit fortgeschrittenem Verlust der Leberfunktion, die Zeit bis zur Bereitstellung eines geeigneten Organs zur Transplantation zu überbrücken.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss verschiedener Therapiekonzepte auf die Leberfunktion und Leberdurchblutung anhand der PDR_{ICG} untersucht. Zum einen wurde der Vergleich des Einflusses einer thorakalen und lumbalen Periduralanästhesie untersucht. Zum anderen wurde eine spezielle zielgerichtete Therapie mit der Standardtherapie bei Patienten mit einem Leberversagen im Rahmen einer schweren Sepsis verglichen. Bei Patienten im septischen Schock wurde der Verlauf der Leberfunktion und Leberdurchblutung anhand der PDR_{ICG} unter Therapie der Hypotension mit Vasopressin untersucht. Weiterhin wurde der Einfluss der Anwendung einer extrakorporalen Leberunterstützung auf die Leberfunktion und Leberdurchblutung bei Patienten mit einem akuten oder „akut-auf-chronischen“ Leberversagen und bei Patienten mit einem Leberversagen nach einer Lebertransplantation untersucht.

Die ICG-Clearance bzw. die PDR_{ICG} , die sich nach logarithmischer Transformation rechnerisch aus der Clearance ergibt (s. Seite 42), ist ein indirektes Maß für die Leberfunktion und Leberdurchblutung. Die direkte Berechnung des Leberblutflusses ist nur durch invasive Verfahren möglich, wie durch die Einlage eines Lebervenenkatheters, mit dem die ICG-Extraktion exakt gemessen werden kann. Grundsätzlich kann der Blutfluss in einer Lebervene nicht uneingeschränkt als Maß für die Splanchnikusperfusion herangezogen werden. Die Erfassung des Lebervenenblutes erlaubt es nicht, zwischen arteriellem und portalvenösem Zufluss zur Leber zu differenzieren. Eine Veränderung des Verhältnisses von arteriellem und portalvenösem Blutfluss zur Leber, insbesondere unter den Bedingungen von SIRS oder Sepsis, zugunsten des arteriellen Blutflusses ist jedoch aus tierexperimentellen Untersuchungen gut bekannt [IMAMURA et al. 1975]. Ferner können mit der globalen Erfassung des Lebervenenblutflusses relative Perfusionsänderungen im Splanchnikusgebiet auf Ebene der verschiedenen intestinalen Organe sowie auf der Ebene der Mikrozirkulation nicht erkannt werden. Trotzdem hat sich die Messung der PDR_{ICG} im klinischen Alltag als wertvoller Parameter zur Einschätzung der Leberfunktion und Leberdurchblutung im Bereich

der Transplantationschirurgie [HOEFT et al. 1993], bei kritisch kranken Patienten [CAESAR et al. 1961], nach schwerem Trauma [GOTTLIEB et al. 1984], bei SIRS [KRASSLER et al. 1996] und im septischen Schock [KIMURA et al. 2001] erwiesen, da bettseitig und nicht-invasiv eine globale Aussage über die Leberfunktion getroffen werden kann. Außerdem ist die PDR_{ICG} ein guter Prädiktor für das Überleben kritisch kranker Patienten: Die Mortalität steigt mit niedrigen Werten der PDR_{ICG} an. Die Sensitivität und Spezifität der PDR_{ICG} ist vergleichbar mit der des APACHE II- und SAPS II-Score [SAKKA et al. 2002].

Die Auswahl der Patienten erfolgte, entsprechend den einzelnen Abschnitten dieser Arbeit, nach unterschiedlichen Gesichtspunkten.

5.1 Lebergesunde Patienten mit Periduralkatheter

Die PDR_{ICG} ist als hoch sensibler Parameter zur Beurteilung der Leberfunktion und der Leberdurchblutung etabliert. Zur Überprüfung der Methode haben wir in diesem Abschnitt der Arbeit die Veränderungen der Leberdurchblutung und Leberfunktion anhand der PDR_{ICG} unter Periduralanästhesie an lebergesunden Patienten untersucht.

Um den Effekt einer möglicherweise veränderten Elimination des ICG auszuschließen, wurden ausschließlich lebergesunde Patienten untersucht. Da die Auswahlkriterien häufig auf Patienten mit Tumorerkrankungen zuträfen, wurden alle Patienten mit bekannten Filiae der Leber ausgeschlossen. Es wurden bewusst Eingriffe ausgewählt, die eine postoperative Nachbeatmung der Patienten mit daraus resultierendem intensivstationärem Aufenthalt erforderten. Dadurch sollte verhindert werden, dass eine Verzögerung des Aufspritzens des Periduralkatheters, hervorgerufen durch die Messung der PDR_{ICG} , zu einer Verschlechterung der postoperativen Schmerztherapie führte. Die Auswahl der Patienten sowie die Festlegung der Punktionshöhe richteten sich dabei nach den für die Anlage einer Periduralanaesthesie üblichen Kriterien.

Aus verschiedenen klinischen und experimentellen Arbeiten ist bekannt, dass die Splanchnikusperfusion durch eine Periduralanästhesie verändert werden kann [HOGAN et al. 1995]. Dabei spielt die Höhe der periduralen Blockade und die Anzahl der blockierten

Segmente eine entscheidende Rolle. Während es in den durch die Periduralanästhesie blockierten Segmenten zu einer Sympathikolyse und daraus resultierenden Vasodilatation kommt, steigt die Sympathikusaktivität in den nicht-blockierten Segmenten an [TANIGUCHI et al. 1997].

Da der Blutfluss im Splanchnikusgebiet durch sympathische Fasern aus dem Bereich Th 8 – L 1 moduliert wird, kann eine rein auf hoch-thorakale Segmente (Th 1 – 5) begrenzte Sympathikolyse, entsprechend einer inkompletten Sympathikusblockade, zu einer gesteigerten Sympathikusaktivität in den tieferen Segmenten mit reduziertem Blutfluss im Splanchnikusgebiet führen [MEISSNER et al. 1999].

Eine ebenfalls inkomplette Sympathikusblockade mit Minderung der kardialen Funktion und einem Abfall des Blutflusses im Splanchnikusgebiet kann bei lumbaler Periduralanästhesie entstehen, bei der es zu einer Vasodilatation der Kapazitätsgefäße der unteren Extremität und des Abdomens kommt [SAADA et al. 1989].

Im Rahmen einer Periduralanaesthesie im mittleren thorakalen Bereich kann es durch komplette Sympathikusblockade zu einer Vasodilatation im Splanchnikusgebiet mit verbesserter Splanchnikusperfusion kommen, bedingt durch eine regionale Relaxation von präkapillären Spinktern und der Entspannung der Gefäßmuskulatur [LUNDBERG et al. 1989]. Der daraus resultierende Abfall des Gefäßwiderstandes mag ein Faktor für die Umverteilung des regionalen Blutflusses sein. Außerdem kann es durch eine thorakale Periduralanaesthesie zu einem Abfall des systemischen Perfusionsdrucks mit dem potenziellen Risiko der regionalen Flußreduktion, insbesondere in der Leber, kommen. Diese Effekte auf die Splanchnikusperfusion beeinflussen auch das Ausmaß der ICG-Elimination.

Bei der Frage nach dem Einfluss einer thorakalen Periduralanaesthesie auf die Leberfunktion und Leberdurchblutung anhand der PDR_{ICG} fanden wir einen signifikanten Anstieg der PDR_{ICG} von 21,7 %/min auf 24,6 %/min (s. Abbildung 7) nach Aufspritzen des thorakalen Periduralkatheters. Unter lumbaler Periduralanaesthesie kam es zu einem nicht signifikanten Abfall der PDR_{ICG} (s. Abbildung 8).

Dies steht in Übereinstimmung mit der Untersuchung von Hogan et al.: Entscheidend für die Leberdurchblutung und die Leberfunktion ist, ob die Innervation der mesenterialen Durchblutung von der periduralen Blockade mit betroffen ist [HOGAN et al. 1995].

Im Unterschied zu unseren Ergebnissen stehen die Ergebnisse einer tierexperimentellen Arbeit von Vagts et al., die an 19 Deutschen Hausschweinen keinen Einfluss einer thorakalen Periduralanaesthesie in Höhe Th 8 auf die PDR_{ICG} beobachten konnten [VAGTS et al. 2003].

Eine mögliche Ursache für die divergenten Ergebnisse könnte der Einfluss des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) sein. Während unsere Messungen der PDR_{ICG} unter vergleichbaren hämodynamischen Bedingungen stattfanden, wurde in der Arbeit von Vagts et al. von einem Abfall des MAP um 30 % berichtet. Trotz gleichbleibendem portalvenösem Blutfluss sank der hepatoarterielle Blutfluss durch den Abfall des MAP, weshalb die Autoren postulierten, dass die hepatische Autoregulation unter regionaler Sympathikolyse abgeschwächt oder gar aufgehoben ist.

Eine weitere Diskrepanz besteht in der Messmethode der PDR_{ICG} . Wir bedienten uns der photometrischen Messung der PDR_{ICG} , während Vagts et al. die Doppelindikatordilution über einen COLD®-Katheter verwandt haben, womit die direkte Messung des totalen hepatischen Blutflusses möglich war, der allerdings durch die thorakale Periduralanaesthetie unbeeinflusst geblieben war.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine thorakale Periduralanästhetie durch Sympathikolyse und nachfolgender Vasodilatation in den betroffenen Segmenten die Leberfunktion und Leberdurchblutung verbessern kann.

5.2 Patienten mit Standardtherapie und zielgerichteter Therapie bei schwerer Sepsis und mit Vasopressin-Therapie im septischem Schock

Sepsis und septischer Schock führen, wenn sie nicht rechtzeitig beseitigt werden können, zum Multiorganversagen (MOV) und Tod und stellen führende Probleme der operativen Intensivmedizin dar. Schock als schwere Form der Kreislaufinsuffizienz ist dabei definiert als eine akute ungenügende nutritive Durchblutung lebenswichtiger Organe mit resultierender Beeinträchtigung des oxidativen Zellstoffwechsels. Pathogenetisch liegen der kritischen Einschränkung der Durchblutung vitaler Organe eine (relative) Verminderung des Herzzeitvolumens, eine Verteilungsstörung des Blutflusses oder eine Kombination beider Mechanismen zu Grunde [BAUER 2003]. Maßnahmen zur Wiederherstellung der mikrovaskulären Zirkulation (Rekrutierung von Kapillaren) sind daher Therapieansätze zur Überwindung der Gewebhypoxie und zur Verhinderung eines MOV [RAGALLER et al. 2007].

Bei der Frage nach der Beeinflussung der Leberfunktion bei Patienten mit einem Leberversagen im Rahmen einer schweren Sepsis konnten wir zeigen, dass die zielgerichtete Therapie in der Lage ist, die regionale Perfusion wiederherzustellen. Wir konnten einen signifikanten Anstieg der PDR_{ICG} von 15,1 %/min auf 26,4 %/min unter zielgerichteter Therapie beobachten (s. Abbildung 14). Unter Standardtherapie kam es jedoch zu einem nicht signifikanten Abfall der PDR_{ICG} (s. Abbildung 11).

Vergleichbar mit der Arbeit von Rivers et al. wurde der in unserer Studie verwandte Algorithmus der zielgerichteten Therapie auf die Optimierung der Kreislauf- und Sauerstofftransportvariablen ausgerichtet und schloss die Beurteilung der $SzvO_2$ mit ein [RIVERS et al. 2001]. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Rivers konnte in unserer Arbeit ein deutlich höherer Volumenbedarf in den ersten Behandlungstagen unter zielgerichteter Therapie beobachtet werden (s. Abbildung 15), während der Bedarf an Noradrenalin niedriger war als unter Standardtherapie (s. Abbildung 17). Dieses Ergebnis ist durch konsequentes Einhalten des Therapie-Algorithmus zu erklären, bei dem zunächst eine Hypovolämie ausgeglichen wird und Noradrenalin erst dann eingesetzt wird, wenn durch alleinigen Volumenersatz keine ausreichende Perfusion hergestellt werden kann. Der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten war in den ersten Behandlungstagen höher als unter Standardtherapie (s. Abbildung 16), vermutlich durch den Abfall des Hämatokrits unter die im Algorithmus vorgeschriebene Transfusionsgrenze von 30 % aufgrund des hohen Volumenersatzes im Sinne eines Verdünnungseffekts.

Ragaller et al. berichteten über den klinischen Einsatz der frühzeitigen und an hämodynamischen Zielen ausgerichteten „early goal directed therapy“ aufgrund guter wissenschaftlicher Evidenz bezüglich der Restitution der Mikrozirkulation bei schwerer Sepsis und septischem Schock [RAGALLER et al. 2007]. Auch Rensing et al. und Bauer berichteten, dass zur Prophylaxe der Entwicklung eines MOV intensivmedizinisch die rasche und konsequente Wiederherstellung der Gewebepfusion und –oxygenierung anzustreben ist. Bezüglich der Wiederherstellung einer ausreichenden Perfusion kam der Volumentherapie höchste Bedeutung zu. Vasopressoren waren indiziert, wenn durch alleinigen Volumenersatz keine ausreichenden Perfusionsdrücke zu erzielen waren [RENSING et al. 2001, BAUER 2003]. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Autoren konnten wir durch zielgerichtete Therapie die regionale Perfusion verbessern.

Die Konzepte, die das globale Sauerstoffangebot als primären Zielparameter bei der Therapie eines MOV ansahen und eine Maximierung des Sauerstoffangebots durch alleinige hochdosierte Katecholamingabe zu erreichen versuchten, führten zu keiner Verbesserung,

unter Umständen sogar zu einer Verschlechterung der Prognose [GATTIONI et al. 1995, HAYES et al. 1993]. So konnte in einer Studie von Alía et al. ebenfalls die Morbidität und Mortalität durch alleinige Maximierung des Sauerstoffangebots bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock nicht reduziert werden, wobei das Herzzeitvolumen in der Behandlungsgruppe signifikant höher war [ALIA et al. 1999]. Auch in unserer Untersuchung konnte durch alleinige Gabe von Noradrenalin und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in der Gruppe der Standardtherapie keine Verbesserung der regionalen Perfusion erreicht werden.

Klinische Studien und experimentelle Untersuchungen berichten über einen nützlichen Effekt von niedrig-dosiertem Vasopressin im septischen Schock [ASFAR et al. 2006, TTESCHAN et al. 2006, VINCENT 2006, DUNSER et al. 2006]. Nachteilige Effekte auf die gastrointestinale Zirkulation und die systemische Mikrozirkulation können nicht ausgeschlossen werden, sind aber noch nicht in klinischen Untersuchungen bestätigt worden. Dunser et al. berichten von erhöhten Bilirubinwerten und Transaminasen und einem Abfall der Thrombozytenzahl unter supplementierender Therapie mit Vasopressin im septischen Schock. Sie empfehlen deshalb den Einsatz von Vasopressin nur in fortgeschrittenen Schocksituationen, die durch Noradrenalinindosierungen $> 0,5 - 0,6 \mu\text{g/kg/min}$ nicht zu beheben sind, bei Normovolämie und nur in Kombination mit Noradrenalin, wobei Dosierungen von mehr als 4 IE/h Vasopressin und Bolusgaben vermieden werden sollten [DUNSER et al. 2006].

In Übereinstimmung mit den Autoren wurde in unserer Untersuchung mit einer Dosierung von 4 IE/h begonnen, wenn der Noradrenalinbedarf $0,5 \mu\text{g/kg/min}$ überschritten hatte. Weiterhin wurde Vasopressin nur in Kombination mit Noradrenalin eingesetzt.

Klinzing et al. konnten kein Benefit nachweisen, indem sie Noradrenalin durch Vasopressin im septischen Schock ersetzten. Sie fanden eine signifikante Reduktion des Herzzeitvolumens, eine Abnahme der Herzfrequenz und eine Abnahme der globalen Sauerstoffaufnahme, während der absolute Splanchnikusblutfluss anstieg. Der hepatische Splanchnikusblutfluss war während substanzieller Reduktion des Herzzeitvolumens bewahrt [KLINZING et al. 2003].

In unserer Untersuchung konnte, in Übereinstimmung mit dem Ergebnis von Klinzing et al.

unter Therapie mit 4 IE/h Vasopressin im septischen Schock kein signifikanter Abfall der PDR_{ICG} beobachtet werden (s. Abbildung 19). Allerdings war, wie bereits erwähnt, die Kreislauftherapie mit Noradrenalin um Vasopressin erweitert und nicht ersetzt worden.

Vasopressin, vom Hypothalamus synthetisiert, wird bei erhöhter Plasmaosmolalität, erniedrigtem arteriellem Blutdruck und bei Verminderung des kardialen Volumens ausgeschüttet. Über drei Subtypen von Vasopressin-Rezeptoren - V1, V2 und V3 – vermitteln sie über die Regulation der Gefäßmuskulatur eine Vasokonstriktion, eine Wasserresorption in der Niere und als Neurotransmitter über eine Modulierung autonomer Hirnstammfunktionen zentralnervöse Effekte. Obwohl Vasopressin als Antwort auf Stress und Schockereignisse ausgeschüttet wird, wurde bei prolongiertem vasodilatatorischem Schock, wie es bei der schweren Sepsis der Fall ist, ein relatives Defizit an Vasopressin beobachtet. Unter diesen Umständen hat sich exogen zugeführtes Vasopressin, auch in Dosierungen, die bei gesunden Individuen den Blutdruck nicht beeinflussen würden, als Vasopressor ausgezeichnet. Der genaue Mechanismus für das Vasopressindefizit ist noch weitgehend ungeklärt, der Pathomechanismus der Hypersensibilität im septischen Schock ist vermutlich multifaktoriell. Es scheint nicht nur der einfache Ersatz eines Defizits zu sein, sondern ein komplexes Zusammenspiel aus Veränderungen vaskulärer Rezeptoren oder ihrer Signale und einer Interaktion zwischen Stickstoffmonoxid und ATP-abhängigen Kaliumkanälen [BARRETT et al. 2007].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass durch Optimierung der Kreislauf- und Sauerstofftransportvariablen unter Berücksichtigung der $SzVO_2$ die regionale Perfusion bei schwerer Sepsis wiederhergestellt werden kann. Unter Kreislauftherapie mit Vasopressin im septischen Schock konnte keine negativen Beeinflussung der Splanchnikusperfusion beobachtet werden.

5.3 Patienten mit MARS bei akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen und bei Leberversagen nach Lebertransplantation

Klinische Studien zum Einsatz von extrakorporalen Leberersatzverfahren werden seit über 50 Jahren durchgeführt. Dabei kamen sowohl die Standardblutreinigungstechniken wie die Dialyse, Adsorption, Hämo- und Plasmafiltration als auch Bioreaktor-basierte Ansätze unter Verwendung von Leberzellen und Lebergewebe zum Einsatz. Die klinischen Erfahrungen beschränken sich dabei allerdings meist auf die Nutzung im akuten Leberversagen. Seit 1993 steht mit dem MARS ein Verfahren zur Verfügung, das die Techniken von Dialyse, Filtration und Adsorption in einem biokompatiblen Ansatz vereint. Humanes Serum Albumin wird dabei als selektiver molekularer Adsorber eingesetzt, der gezielt eiweißgebundene Substanzen, wie etwa Gallensäuren oder Bilirubin, binden kann. Die Anhäufung von Substanzen dieser Gruppe kann wesentlich zum Unterhalt und zur Verstärkung von Organdysfunktionen im Leberversagen beitragen. Sie werden unter anderem mit der Entstehung bzw. Verschlechterung der hyperdynamen hypotonen Kreislaufdysregulation, der Hepatischen Enzephalopathie, dem Hepatorenalen Syndrom, eingeschränkter hepatischer Proteinsynthese und starkem Juckreiz beim Leberversagen in Zusammenhang gebracht. Das Albumin übernimmt die Giftstoffe vom Patientenblut und durchläuft eine, räumlich vom Blut getrennte, Entgiftungsstrecke um dann erneut zum Patientenblut zurückzufließen. Bis heute wurden über 4.000 Patienten mit Leberversagen mit mehr als 16.000 Einzelbehandlungen therapiert. Damit handelt es sich beim MARS-Verfahren um das am häufigsten klinisch eingesetzte Leberunterstützungsverfahren [MITZNER et al. 2005].

Einsatzgebiete der MARS-Therapie sind das akute und das „akut-auf-chronische“ Leberversagen [CAMUS et al. 2006, FAYBIK et al. 2006], das Hepatorenale Syndrom (HRS) [MITZNER et al. 2000], das postoperative Leberversagen nach Leberchirurgie, die primäre Transplantatdysfunktion nach Lebertransplantation [HETZ et al. 2006, GASPARI et al. 2006] und der therapieresistente Pruritus bei intrahepatischer Cholestase; aber auch bei Intoxikationen wurde das System zur Elimination proteingebundener Toxine bereits erfolgreich eingesetzt [MITZNER et al. 2001, STEINER et al. 2002]. MARS wurde ebenfalls bei ischämischer Hepatitis und Multiorganversagen nach hämorrhagischem Schock mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt [FAYBIK et al. 2003].

MARS übernimmt eine wichtige Rolle bei der Einschränkung von Komplikationen des Leberversagens. Di Campli et al. konnten in einer Untersuchung an 20 Patienten mit akutem Leberversagen, Transplantatversagen oder „akut-auf-chronischem“ Leberversagen bei allen Patienten eine Reduktion von Cholestaseparametern, eine Verbesserung des neurologischen Status und der renalen Funktion nachweisen [DI CAMPLI et al. 2005].

In Übereinstimmung mit Di Campli et al. konnten in unserer Untersuchung bei Patienten mit akutem und „akut auf-chronischem“ Leberversagen sowohl die Alkalische Phosphatase und die γ -GT gesenkt als auch das Bilirubin signifikant von 29,0 mg/dl auf 19,3 mg/dl gesenkt werden. Bei Betrachtung der Transaminasen, der GLDH und der LDH konnte in unserer Untersuchung unter MARS bei Patienten mit akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen kein einheitlicher Verlauf festgestellt werden. Während GLDH und ALT unter MARS leicht abfielen (s. Abbildung 26 und 28), stagnierten LDH und AST (s. Abbildung 29 und 27). Möglicherweise kommt die niedrige Patientenzahl (7 Patienten) ursächlich in Betracht. Hinzu kommt, dass von den 7 Patienten für 2 Zyklen keine Werte für die GLDH und für einen Zyklus kein Wert für die LDH vorlag.

Stange et al. berichteten über eine signifikante Verbesserung des arteriellen Blutdrucks und des Kreatinins und Harnstoffs unter MARS [STANGE et al. 2002]. Auch Schmidt et al. konnten einen signifikanten Anstieg des MAP unter MARS-Therapie beobachten [SCHMIDT et al. 2001]. Im Gegensatz zu den Autoren konnte in unserer Untersuchung keine signifikante Reduktion des Noradrenalinbedarfs und damit keine Verbesserung des arteriellen Blutdrucks beobachtet werden (s. Abbildung 32). Möglicherweise liegt die Divergenz der Ergebnisse darin begründet, dass in unserer Untersuchung drei Patienten im Multiorganversagen verstarben, d. h. die fehlende Reduktion von Noradrenalin unter MARS könnte durch die Progredienz des Multiorganversagens bedingt sein. Auch ein signifikanter Abfall von Kreatinin und Harnstoff unter MARS konnte in unserer Untersuchung nicht nachgewiesen werden (s. Abbildung 30 und 31), was ebenfalls durch die Progredienz des Multiorganversagens bei drei Patienten begründet sein könnte.

In Übereinstimmung mit Koivusalo et al. konnten wir einen positiven Effekt von MARS bei Patienten mit einem akuten Leberversagen beobachten, während bei Patienten mit „akut-auf-chronischem“ Leberversagen kein Benefit der MARS-Therapie zu verzeichnen war [KOIVUSALO et al. 2005]. Ursächlich könnte die Schwere der bereits bestehenden Komplikationen bei einem „akut-auf-chronischen“ Leberversagen für die fehlende günstige Beeinflussung durch MARS verantwortlich sein.

Während der ersten drei Monate nach orthotoper Lebertransplantation gehen 20 % der Transplantate verloren; 40 % von ihnen durch nicht-hepatische Ursachen und 60 % durch eine „primary non function“ des Transplantates oder eine primäre Transplantatdysfunktion.

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen primärer Transplantatdysfunktion und dem Mortalitätsrisiko der Patienten [BERLAKOVICH 2002]. Eine Möglichkeit, das Ergebnis zu verbessern, ist die Re-Transplantation. Da aber das Organangebot limitiert ist, besteht eine alternative Möglichkeit in der MARS-Therapie, um entweder Zeit bis zur Bereitstellung eines geeigneten Organs zur Re-Transplantation zu gewinnen oder, im Idealfall, bis zur Regeneration der Leber.

Berlakovich et al. konnten in einer Untersuchung an 6 Patienten mit primärer Transplantatdysfunktion nach Lebertransplantation einen signifikanten Abfall der Transaminasen und des Bilirubins und einen signifikanten Anstieg der PDR_{ICG} unter MARS zeigen [BERLAKOVICH 2002]. Auch in unserer Untersuchung konnten wir einen signifikanten Abfall des Bilirubins von 18,4 mg/dl auf 8,4 mg/dl unter MARS bei Patienten mit einem Leberversagen nach Lebertransplantation beobachten (s. Abbildung 36). Die Transaminasen in unserer Untersuchung fielen ebenfalls ab, jedoch nicht signifikant (s. Abbildung 40 und 41). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Berlakovich et al. stieg die PDR_{ICG} in unserer Untersuchung von 6,9 %/min auf 9,8 %/min an, jedoch ebenfalls nicht signifikant (s. Abbildung 34).

Bis heute ist nicht ausreichend geklärt, welche Parameter darauf hinweisen, welche Leber sich von einer primären Transplantatdysfunktion durch MARS erholen wird, so dass eine Re-Transplantation vermieden werden könnte [SILBERHUMER et al. 2007]. Dabei scheint dem MELD-Score eine wichtige Rolle zuzukommen. MELD ist ein kontinuierlicher Mortalitäts-Risiko-Score, der hauptsächlich auf dem Serum-Kreatinin, dem Bilirubin und dem INR beruht. Auch wenn er ursprünglich zur Klassifizierung für Patienten zur TIPPS-Anlage entwickelt worden war, zeigen Daten des „United Network for Organ Sharing“ (UNOS), dass eine hohe Korrelation von Komponenten des MELD, insbesondere Bilirubin, mit der Mortalität von lebertransplantierten Patienten besteht [EDWARDS et al. 2001]. Silberhumer konnte beobachten, dass Patienten mit einem MELD von 20-25 eine signifikante primäre Transplantatdysfunktion aufwiesen. Bei Patienten mit einem Leberversagen aufgrund einer Ingestion mit speziellen Toxinen, z. B. Digoxin oder Benzodiazepinen, können mit der Messung der PDR_{ICG} prognostische Abschätzungen getroffen werden. Bei einer PDR_{ICG} zwischen 10-20 %/min könnte sich potenziell die Leberfunktion unter MARS erholen oder zumindest soweit stabilisieren, dass die Patienten bis zur Transplantation „überbrückt“ werden können [SILBERHUMER et al. 2007].

Gaspari et al. zeigten in ihrer Untersuchung an 22 Patienten mit Leberversagen, dass unter

MARS sowohl Bilirubin und Gallensäuren als auch der Harnstoffspiegel signifikant sank [GASPARI et al. 2006]. Wie bereits erwähnt, konnte in unserer Untersuchung ebenfalls ein signifikanter Abfall des Bilirubins beobachtet werden, wohingegen sowohl das Kreatinin als auch der Harnstoff unter MARS bei Patienten nach Lebertransplantation nicht signifikant gesenkt werden konnte (s. Abbildung 43 und 44).

Hetz et al. konnten in einer Pilotstudie an 12 Patienten mit einer frühen Transplantatdysfunktion einen signifikanten Abfall des Bilirubins, des Serumkreatinins und der AST beobachten, während keine Veränderung des MAP unter MARS zu bemerken war [HETZ et al. 2006]. In Übereinstimmung konnte auch in unserer Arbeit keine signifikante Veränderung des Noradrenalinbedarfs, und somit des MAP, unter MARS bei Patienten nach Lebertransplantation festgestellt werden (s. Abbildung 45). Dies scheint ein Zeichen für ein sicheres und schonendes Verfahren zur Therapie einer Transplantatdysfunktion zu sein.

Aufgrund der Ergebnisse unserer Untersuchung ist die Bedeutung von MARS bei Patienten mit „akut-auf-chronischem“ Leberversagen eher fraglich. Es kam zu keiner signifikanten Verbesserung der Leberfunktion unter MARS, während eine hohe Krankenhausletalität in dieser Untersuchungsgruppe beobachtet werden konnte.

Im akuten Leberversagen könnte MARS zur Überbrückung der Zeit bis zur Bereitstellung eines geeigneten Organs zur Transplantation von Bedeutung sein. Wir haben insgesamt drei Patienten bis zur Transplantation „gebridged“, von denen zwei überlebt haben.

Bedeutend ist MARS bei Patienten mit einem Leberversagen nach Lebertransplantation, da durch die passagere Entlastung des Transplantats eine Erholung der Leber unterstützt wird.

Bei der Interpretation unserer Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich um eine monozentrische Untersuchung mit sehr geringer Fallzahl handelt. Auch in der Literatur sind bisher nur wenige Studien mit kleiner Patientenzahl zu finden, vermutlich bedingt durch das sehr spezielle Krankheitsbild. Um eine allgemein gültige Aussage treffen zu können, sind weitere Untersuchungen an mehreren Zentren und einem größeren Patientengut notwendig.

6. LITERATUR

- 1. Alia I, Esteban A, Gordo F, Lorente J A, Diaz C, Rodriguez J A, Frutos F. A**

randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock. *Chest* 1999; (115): 453-461.

2. Aruoma O I, Halliwell B, Hoey B M, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 1989; (6): 593-597.
3. Ascher N L, Lake J R, Emond J C, Roberts J P. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Arch Surg* 1993; (128): 677-682.
4. Asfar P, Hauser B, Radermacher P, Matejovic M. Catecholamines and vasopressin during critical illness. *Crit Care Clin* 2006; (22): 131-viii.
5. Ayuse T, Brienza N, Revelly J P, O'Donnell C P, Boitnott J K, Robotham J L. Alternations in liver hemodynamics in an intact porcine model of endotoxin shock. *Am J Physiol* 1995; (268): H1106-H1114.
6. Barrett L K, Singer M, Clapp L H. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med* 2007; (35): 33-40.
7. Bates D W, Sands K, Miller E, Lanken P N, Hibberd P L, Graman P S, Schwartz J S, Kahn K, Snyderman D R, Parsonnet J, Moore R, Black E, Johnson B L, Jha A, Platt R. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis* 1997; (176): 1538-1551.
8. Bauer M. [Early goal-directed therapy in sepsis. Old wine in new skins?]. *Anaesthesist* 2003; (52 Suppl 1:S16-9.): S16-S19.
9. Bauer M, Feucht K, Ziegenfuss T, Marzi I. Attenuation of shock-induced hepatic microcirculatory disturbances by the use of a starch-deferoxamine conjugate for resuscitation. *Crit Care Med* 1995; (23): 316-322.

10. Bauer M, Paxian M, Kortgen A. [Acute liver failure Current aspects of diagnosis and therapy]. *Anaesthesist* 2004; (20).
11. Bauer M, Rensing H, Ziegenfuss T. [Anesthesia and perioperative immune function]. *Anaesthesist* 1998; (47): 538-556.
12. Berlakovich G A. Clinical outcome of orthotopic liver transplantation. *Int J Artif Organs* 2002; (25): 935-938.
13. Bihari D, Smithies M, Gimson A, Tinker J. The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. *N Engl J Med* 1987; (317): 397-403.
14. Boker K H. [Acute liver failure]. *Internist (Berl)* 2001; (42): 545-562.
15. Bone R C. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; (115): 457-469.
16. Bone R C, Balk R A, Cerra F B, Dellinger R P, Fein A M, Knaus W A, Schein R M, Sibbald W J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; (101): 1644-1655.
17. Borgstrom L, Kagedal B, Paulsen O. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; (31): 217-222.
18. Brown J B, Emerick K M, Brown D L, Whittington P F, Alonso E M. Recombinant factor VIIa improves coagulopathy caused by liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; (37): 268-272.
19. Bugg N C, Jones J A. Hypophosphataemia. Pathophysiology, effects and management on the intensive care unit. *Anaesthesia* 1998; (53): 895-902.
20. Cabre E, Gassull M A. Nutrition in liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*

2005; (8): 545-551.

21. Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, Guevara L, Sherlock S. The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. Clin Sci 1961; (21:43-57.): 43-57.
22. Camus C, Lavoue S, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lorho R, Boudjema K, Jacquelinet C, Thomas R. Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. Intensive Care Med 2006; (32): 1817-1825.
23. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 1998; (316): 1275-1285.
24. Di Campli C, Santoro M C, Gaspari R, Merra G, Zileri D, V, Zocco M A, Piscaglia A C, Di Gioacchino G, Novi M, Santoliquido A, Flore R, Tondi P, Proietti R, Gasbarrini G, Pola P, Gasbarrini A. Catholic university experience with molecular adsorbent recycling system in patients with severe liver failure. Transplant Proc 2005; (37): 2547-2550.
25. Ding Y T, Qiu Y D, Chen Z, Xu Q X, Zhang H Y, Tang Q, Yu D C. The development of a new bioartificial liver and its application in 12 acute liver failure patients. World J Gastroenterol 2003; (9): 829-832.
26. Druml W, Fischer M, Pidlich J, Lenz K. Fat elimination in chronic hepatic failure: long-chain vs medium-chain triglycerides. Am J Clin Nutr 1995; (61): 812-817.
27. Druml W, Fischer M, Ratheiser K. Use of intravenous lipids in critically ill patients with sepsis without and with hepatic failure. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1998; (22): 217-223.
28. Dunser M W, Hasibeder W R, Wenzel V, Meier-Hellmann A. [Arginine-vasopressin in septic and vasodilatorial shock]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2006; (41): 716-719.

29. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin J L, Roudot-Thoraval F, Mallat A, Dhumeaux D. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002; (36): 374-380.
30. Edwards E B, Harper A M. Application of a continuous disease severity score to the OPTN liver waiting list. *Clin Transpl* 2001; (:19-24.): 19-24.
31. Ellis A J, Hughes R D, Wendon J A, Dunne J, Langley P G, Kelly J H, Gislason G T, Sussman N L, Williams R. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996; (24): 1446-1451.
32. Falkenhagen D, Strobl W, Vogt G, Schrefl A, Linsberger I, Gerner F J, Schoenhofen M. Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artif Organs* 1999; (23): 81-86.
33. Faybik P, Bacher A, Kozek-Langenecker S A, Steltzer H, Krenn C G, Unger S, Hetz H. Molecular adsorbent recirculating system and hemostasis in patients at high risk of bleeding: an observational study. *Crit Care* 2006; (10): R24.
34. Faybik P, Hetz H, Krenn C G, Baker A, Germann P, Berlakovich G, Steininger R, Steltzer H. Liver support in fulminant liver failure after hemorrhagic shock. *Wien Klin Wochenschr* 2003; (115): 595-598.
35. Ganger D R, Klapman J B, McDonald V, Matalon T A, Kaur S, Rosenblate H, Kane R, Saker M, Jensen D M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis: review of indications and problems. *Am J Gastroenterol* 1999; (94): 603-608.
36. Gaspari R, Avolio A W, Zileri D, V, Agnes S, Proietti R, Castagneto M, Gasbarrini A. Molecular adsorbent recirculating system in liver transplantation: Safety and efficacy. *Transplant Proc* 2006; (38): 3544-3551.
37. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *SvO2*

Collaborative Group. N Engl J Med 1995; (333): 1025-1032.

- 38. Goris R J, te Boekhorst T P, Nuytinck J K, Gimbere J S. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? Arch Surg 1985; (120): 1109-1115.**
- 39. Gottlieb M E, Stratton H H, Newell J C, Shah D M. Indocyanine green. Its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man. Arch Surg 1984; (119): 264-268.**
- 40. Hayes M A, Yau E H, Timmins A C, Hinds C J, Watson D. Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. Relationship to outcome. Chest 1993; (103): 886-895.**
- 41. Hazinski M F, Iberti T J, MacIntyre N R, Parker M M, Tribett D, Prion S, Chmel H. Epidemiology, pathophysiology and clinical presentation of gram-negative sepsis. Am J Crit Care 1993; (2): 224-235.**
- 42. Hetz H, Faybik P, Berlakovich G, Baker A, Bacher A, Burghuber C, Sandner S E, Steltzer H, Krenn C G. Molecular adsorbent recirculating system in patients with early allograft dysfunction after liver transplantation: a pilot study. Liver Transpl 2006; (12): 1357-1364.**
- 43. Hoeft A, Scholz M, Schachtrupp A, Allen S, Wood P. A bedside technique for measuring indocyanine green clearance in perioperative orthotopic liver transplantation. Crit Care Med 1993; (21(Suppl.)): 231.**
- 44. Hogan Q H, Stekiel T A, Stadnicka A, Bosnjak Z J, Kampine J P. Region of epidural blockade determines sympathetic and mesenteric capacitance effects in rabbits. Anesthesiology 1995; (83): 604-610.**
- 45. Holstege A, Lock G, Kollinger M, Scholmerich J. Conservative treatment of acute hepatic failure. Z Gastroenterol 1996; (34): 192-201.**
- 46. Hoofnagle J H, Carithers R L, Jr., Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic**

failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; (21): 240-252.

47. Hu Q G, Zheng Q C. The influence of Enteral Nutrition in postoperative patients with poor liver function. *World J Gastroenterol* 2003; (9): 843-846.
48. Hughes R D, Pucknell A, Routley D, Langley P G, Wendon J A, Williams R. Evaluation of the BioLogic-DT sorbent-suspension dialyser in patients with fulminant hepatic failure. *Int J Artif Organs* 1994; (17): 657-662.
49. Imamura M, Clowes G H, Jr. Hepatic blood flow and oxygen consumption in starvation, sepsis and septic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1975; (141): 27-34.
50. Jungermann K. Metabolic zonation of liver parenchyma: significance for the regulation of glycogen metabolism, gluconeogenesis, and glycolysis. *Diabetes Metab Rev* 1987a; (3): 269-293.
51. Jungermann K. [Regulation of liver metabolism and hemodynamics by the hepatic nerves]. *Z Gastroenterol* 1987b; (25 Suppl 1:44-54.): 44-54.
52. Jungermann K, Katz N. Functional specialization of different hepatocyte populations. *Physiol Rev* 1989; (69): 708-764.
53. Kamohara Y, Rozga J, Demetriou A A. Artificial liver: review and Cedars-Sinai experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; (5): 273-285.
54. Kaplan M M. Alkaline phosphatase. *Gastroenterology* 1972; (62): 452-468.
55. Kapral S, Gollmann G, Bachmann D, Prohaska B, Likar R, Jandrasits O, Weinstabl C, Lehofer F. The effects of thoracic epidural anesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. *Anesth Analg* 1999; (88): 402-406.
56. Kearns P J, Young H, Garcia G, Blaschke T, O'Hanlon G, Rinki M, Sucher K, Gregory P. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral

nutrition. *Gastroenterology* 1992; (102): 200-205.

57. Kiefer P, Tugtekin I, Wiedeck H, Bracht H, Vogt J, Wachter U, Weiss M, Altin C, Georgieff M, Radermacher P. Hepato-splanchnic metabolic effects of the stable prostacyclin analogue iloprost in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2001; (27): 1179-1186.
58. Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S. Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med* 2001; (29): 1159-1163.
59. Kirkeboen K A, Strand O A. The role of nitric oxide in sepsis--an overview. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; (43): 275-288.
60. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle D L, Meier-Hellmann A. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 2003; (31): 2646-2650.
61. Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, Zimmerman J E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985a; (13): 818-829.
62. Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, Zimmerman J E. Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 1985b; (202): 685-693.
63. Knell A J, Dukes D C. Dialysis procedures in acute liver coma. *Lancet* 1976; (2): 402-403.
64. Koivusalo A M, Vakkuri A, Hockerstedt K, Isoniemi H. Experience of Mars therapy with and without transplantation in 101 patients with liver insufficiency. *Transplant Proc* 2005; (37): 3315-3317.
65. Kondrup J, Allison S P, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; (22): 415-421.

66. Kraßler J, Meier-Hellmann A, Bloos F, Reinhart K. Monitoring of the plasma disappearance rate (PDR) by indocyanine green (ICG) as a prognostic marker in critically ill patients? *Intensive Care Med* 1996; (22 (Suppl. 3)): 361.
67. Krueger W A, Lenhart F P, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner H J, Forst H, Eckart J, Peter K, Unertl K E. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; (166): 1029-1037.
68. Landsman M L, Kwant G, Mook G A, Zijlstra W G. Light-absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green. *J Appl Physiol* 1976; (40): 575-583.
69. Lautt W W, Greenway C V. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology* 1987; (7): 952-963.
70. Le Gall J R, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; (270): 2957-2963.
71. Lee W M. Acute liver failure. *Am J Med* 1994; (96): 3S-9S.
72. Lee W M. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis* 2003; (23): 217-226.
73. Lehmann C, Taymoorian K, Wauer H, Krausch D, Birnbaum J, Kox W J. Effects of the stable prostacyclin analogue iloprost on the plasma disappearance rate of indocyanine green in human septic shock. *Intensive Care Med* 2000; (26): 1557-1560.
74. Lundberg J, Biber B, Delbro D, Martner J, Werner O. Effects of dopamine on intestinal hemodynamics and motility during epidural analgesia in the cat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; (33): 487-493.

75. McCuskey R S, Reilly F D. Hepatic microvasculature: dynamic structure and its regulation. *Semin Liver Dis* 1993; (13): 1-12.
76. Meissner A, Weber T P, Van Aken H, Rolf N. Limited upper thoracic epidural block and splanchnic perfusion in dogs. *Anesth Analg* 1999; (89): 1378-1381.
77. Millis J M, Cronin D C, Johnson R, Conjeevaram H, Conlin C, Trevino S, Maguire P. Initial experience with the modified extracorporeal liver-assist device for patients with fulminant hepatic failure: system modifications and clinical impact. *Transplantation* 2002; (74): 1735-1746.
78. Mitzner S, Klammt S, Stange J, Noldge-Schomburg G F, Schmidt R. [Extracorporeal blood purification in severe liver failure with the albumin dialysis MARS -- impact on relevant intensive care parameters]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2005; (40): 199-206.
79. Mitzner S R, Stange J, Klammt S, Peszynski P, Schmidt R. Albumin dialysis using the molecular adsorbent recirculating system. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; (10): 777-783.
80. Mitzner S R, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley C M, Bader B D, Berger E D, Lauchart W, Peszynski P, Freytag J, Hickstein H, Looock J, Lohr J M, Liebe S, Emmrich J, Korten G, Schmidt R. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; (6): 277-286.
81. Mitzner W. Effect of portal venous pressure on portal venous inflow and splanchnic resistance. *J Appl Physiol* 1974; (37): 706-711.
82. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni J P, Ichai P, Abergel A, Halimi C, Pauwels M, Bronowicki J P, Giostra E, Fleurot C, Gurnot D, Nouel O, Renard P, Rivoal M, Blanc P, Coumaros D, Ducloux S, Levy S, Pariente A, Perarnau J M, Roche J, Scribe-Outtas M, Valla D, Bernard B, Samuel D, Butel J, Hadengue A, Platek A, Lebrec D, Cadranet J F. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study.

Gastroenterology 2002; (122): 923-930.

- 83. O'Grady J G, Gimson A E, O'Brien C J, Pucknell A, Hughes R D, Williams R. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1988; (94): 1186-1192.**
- 84. Olthoff K M. Molecular pathways of regeneration and repair after liver transplantation. World J Surg 2002; (26): 831-837.**
- 85. Opitz T, Buchwald A B, Lorf T, Awuah D, Ramadori G, Nolte W. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS) as rescue therapy for complete Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. Z Gastroenterol 2003; (41): 413-418.**
- 86. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las H D, Guevara M, Bataller R, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. Hepatology 2002; (36): 941-948.**
- 87. Perello A, Garcia-Pagan J C, Gilabert R, Suarez Y, Moitinho E, Cervantes F, Reverter J C, Escorsell A, Bosch J, Rodes J. TIPS is a useful long-term derivative therapy for patients with Budd-Chiari syndrome uncontrolled by medical therapy. Hepatology 2002; (35): 132-139.**
- 88. Piper S N, Boldt J, Schmidt C C, Maleck W H, Brosch C, Kumle B. Hemodynamics, intramucosal pH and regulators of circulation during perioperative epidural analgesia. Can J Anaesth 2000; (47): 631-637.**
- 89. Pittet D, Thievent B, Wenzel R P, Li N, Auckenthaler R, Suter P M. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis. A dynamic analysis of ICU patients. Am J Respir Crit Care Med 1996; (153): 684-693.**
- 90. Plauth M, Weimann A, Holm E, Muller M J. [Guidelines of GASL for nutrition in liver diseases and liver transplantation]. Z Gastroenterol 1999; (37): 301-312.**

91. Prielipp R C, Butterworth J F, Zaloga G P, Robertie P G, Royster R L. Effects of amrinone on cardiac index, venous oxygen saturation and venous admixture in patients recovering from cardiac surgery. *Chest* 1991a; (99): 820-825.
92. Prielipp R C, McLean R, Rosenthal M H, Pearl R G. Hemodynamic profiles of prostaglandin E1, isoproterenol, prostacyclin, and nifedipine in experimental porcine pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 1991b; (19): 60-67.
93. Ragaller M, Theilen H, Koch T. [Therapeutic options to improve the microcirculation in sepsis and septic shock]. *Hamostaseologie* 2007; (27): 59-63.
94. Ramsay M A, Savege T M, Simpson B R, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974; (2): 656-659.
95. Reichling J J, Kaplan M M. Clinical use of serum enzymes in liver disease. *Dig Dis Sci* 1988; (33): 1601-1614.
96. Rensing H, Bauer I, Zhang J X, Paxian M, Pannen B H, Yokoyama Y, Clemens M G, Bauer M. Endothelin-1 and heme oxygenase-1 as modulators of sinusoidal tone in the stress-exposed rat liver. *Hepatology* 2002; (36): 1453-1465.
97. Rensing H, Bauer M. [Multiple organ failure. Mechanisms, clinical manifestations and treatment strategies]. *Anaesthesist* 2001; (50): 819-841.
98. Revelly J P, Ayuse T, Brienza N, Robotham J L. Dysregulation of the veno-arterial response in the superior mesenteric artery during endotoxic shock. *Crit Care Med* 1995; (23): 1519-1527.
99. Rifai K, Bahr M J. [Acute liver failure]. *Internist (Berl)* 2003; (44): 585-588.
100. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Bahr M J, Schneider A, Hafer C, Haller H, Manns M P, Fliser D. Prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol* 2003; (39): 984-990.

101. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; (345): 1368-1377.
102. Rolando N, Wade J J, Stangou A, Gimson A E, Wendon J, Philpott-Howard J, Casewell M W, Williams R. Prospective study comparing the efficacy of prophylactic parenteral antimicrobials, with or without enteral decontamination, in patients with acute liver failure. *Liver Transpl Surg* 1996; (2): 8-13.
103. Saada M, Duval A M, Bonnet F, Rey B, Castillon G, Macquin-Mavier I, Cabrit R, Boico O, Castaigne A. Abnormalities in myocardial segmental wall motion during lumbar epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1989; (71): 26-32.
104. Sakka S G, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest* 2002; (122): 1715-1720.
105. Salmeron J M, Tito L, Rimola A, Mas A, Navasa M A, Llach J, Gines A, Gines P, Arroyo V, Rodes J. Selective intestinal decontamination in the prevention of bacterial infection in patients with acute liver failure. *J Hepatol* 1992; (14): 280-285.
106. Samuel D, Ichai P, Feray C, Saliba F, Azoulay D, Arulnaden J L, Debat P, Gigou M, Adam R, Bismuth A, Castaing D, Bismuth H. Neurological improvement during bioartificial liver sessions in patients with acute liver failure awaiting transplantation. *Transplantation* 2002; (73): 257-264.
107. Sauer I M, Kardassis D, Zeillinger K, Pascher A, Gruenwald A, Pless G, Irgang M, Kraemer M, Puhl G, Frank J, Muller A R, Steinmuller T, Denner J, Neuhaus P, Gerlach J C. Clinical extracorporeal hybrid liver support--phase I study with primary porcine liver cells. *Xenotransplantation* 2003; (10): 460-469.
108. Schmidt L E, Sorensen V R, Svendsen L B, Hansen B A, Larsen F S. Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute-on-chronic liver failure.

Liver Transpl 2001; (7): 1034-1039.

- 109. Schneeweiss B, Pammer J, Ratheiser K, Schneider B, Madl C, Kramer L, Kranz A, Ferenci P, Druml W, Grimm G, . Energy metabolism in acute hepatic failure. Gastroenterology 1993; (105): 1515-1521.**
- 110. Sielenkamper A W, Eicker K, Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia increases mucosal perfusion in ileum of rats. Anesthesiology 2000; (93): 844-851.**
- 111. Silberhumer G R, Pokorny H, Hetz H, Herkner H, Rasoul-Rockenschaub S, Soliman T, Wekerle T, Berlakovich G A, Steininger R, Muehlbacher F. Combination of extended donor criteria and changes in the Model for End-Stage Liver Disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. Transplantation 2007; (83): 588-592.**
- 112. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2002;CD002907.**
- 113. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin S K. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. J Gastroenterol Hepatol 2003; (18): 152-156.**
- 114. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Gines P, Rodes J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 1999; (341): 403-409.**
- 115. Stange J, Hassanein T I, Mehta R, Mitzner S R, Bartlett R H. The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers. Artif Organs 2002; (26): 103-110.**

116. Steiner C, Majcher-Peszynska J, Peszynski P, Taesdale D. Informationen zur MARS Therapie. 1.2. 2002. Teraklin, Advanced Biomedical Therapies.
Ref Type: Pamphlet
117. Steiner C, Mitzner S. Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry. *Liver* 2002; (22 Suppl 2:20-5.): 20-25.
118. Sterling R K, Luketic V A, Sanyal A J, Shiffman M L. Treatment of fulminant hepatic failure with intravenous prostaglandin E1. *Liver Transpl Surg* 1998; (4): 424-431.
119. Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. *Br J Anaesth* 1996; (77): 50-58.
120. Taniguchi M, Kasaba T, Takasaki M. Epidural anesthesia enhances sympathetic nerve activity in the unanesthetized segments in cats. *Anesth Analg* 1997; (84): 391-397.
121. Trager K, Matejovic M, Zulke C, Vlattén A, Vogt J, Wachter U, Altherr J, Brinkmann A, Jauch K W, Georgieff M, Radermacher P. Hepatic O₂ exchange and liver energy metabolism in hyperdynamic porcine endotoxemia: effects of iloprost. *Intensive Care Med* 2000; (26): 1531-1539.
122. Treschan T A, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology* 2006; (105): 599-612.
123. Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmeron J M, Bataller R, Mas A, Navasa M, Arroyo V, Rodes J. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; (33): 43-48.
124. Vagts D A, Iber T, Puccini M, Szabo B, Haberstroh J, Villinger F, Geiger K, Noldge-Schomburg G F. The effects of thoracic epidural anesthesia on hepatic perfusion and oxygenation in healthy pigs during general anesthesia and surgical stress. *Anesth Analg* 2003; (97): 1824-1832.

125. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; (345): 1359-1367.

126. Vincent J L. Vasopressin in hypotensive and shock states. *Crit Care Clin* 2006; (22): 187-97, v.

127. Vincent J L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart C K, Suter P M, Thijs L G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; (22): 707-710.

128. von Spiegel T, Wietasch G, Hoeft A. Basics of myocardial pump function. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; (46 Suppl 2:237-41.): 237-241.

129. Watanabe F D, Mullon C J, Hewitt W R, Arkadopoulos N, Kahaku E, Eguchi S, Khalili T, Arnaout W, Shackleton C R, Rozga J, Solomon B, Demetriou A A. Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A phase I clinical trial. *Ann Surg* 1997; (225): 484-491.

130. Williams R, Riordan S M. Acute liver failure: established and putative hepatitis viruses and therapeutic implications. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; (15 Suppl:G17-25.): G17-G25.

131. Zardi E M, Picardi A, Ambrosino G, Serio A, Costantino S, Dobrina A. Hemodynamic effects of a prostacyclin analog (iloprost) on portal flow velocity and volume and visceral artery circulation in patients with lower limb arteriopathy. *Ultrasound Med Biol* 2003; (29): 209-213.

7. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die bei der Entstehung dieser Arbeit mitgewirkt haben.

Danken möchte ich ganz besonders Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Larsen, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätsklinik Homburg, für die gute und umfassende Ausbildung, die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit und seine Motivation zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Daneben gilt mein ganz besonders herzlicher Dank Herrn PD Dr. med. Hauke Rensing für seine äußerst wertvolle Beratung und seine Bereitschaft, sich der konstruktiven Überarbeitung und Korrektur dieser Arbeit anzunehmen.

Mein außerordentlicher Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. med. Michael Bauer, stellvertretender Klinikdirektor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die Bereitstellung des Themas und die hervorragende Betreuung während der Planung der Arbeit.

Ebenfalls danke ich meinem ehemaligen Kollegen, Herrn Dr. med. Andreas Kortgen, für die engagierte Betreuung während der Durchführung der klinischen Untersuchungen dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich allen Kolleginnen und Kollegen, die an dieser Untersuchung mitgewirkt haben sowie dem Pflorgeteam der Intensivstation AN-01, das die Studie ebenfalls wohlwollend unterstützt hat.

Schließlich danke ich ganz herzlich meiner Mutter für ihren Ansporn zum Medizinstudium und meinem Ehemann, Dr. med. Dietrich Pape, für seine liebevolle Unterstützung und seine unermüdliche Beratung, die mir die Fertigstellung der Arbeit wesentlich erleichtert hat.

8. LEBENS LAUF

NAME

Christine Pape-Becker, geb. Becker

GEBURTSDATUM

10. Juni 1967

SCHULBILDUNG

| | |
|-----------|--|
| 1973-1977 | Grundschule, Bochum-Linden |
| 1977-1983 | Hugo-Schultz-Realschule, Bochum-Linden |
| 1983-1986 | Goethe-Gymnasium, Bochum |
| 6/1986 | Hochschulreife |

BERUFSAUSBILDUNG

| | |
|-----------|---|
| 1986-1989 | Krankenpflegeschule am Evangelischen Krankenhaus, Hattingen |
| 8/1989 | Staatsexamen Krankenpflege |

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

| | |
|-----------|--|
| 1989-1991 | Unfallchirurgische Station der Universitätsklinik Berufsgenossenschaftliche Krankenanstalten Bergmannsheil, Bochum |
| ab 1991 | Stellvertretende Stationsleitung in derselben Klinik |
| 1992-1997 | Chirurgische Intensivstation derselben Klinik |

UNIVERSITÄT

| | |
|-----------|---|
| 1992-1995 | Studium der Humanmedizin, Vorklinischer Abschnitt, Ruhr- Universität Bochum |
| 3/1995 | Ärztliche Vorprüfung |
| 1995-1998 | Studium der Humanmedizin, Klinischer Abschnitt, Universität Gesamthochschule Essen |
| 3/1996 | Erstes Staatsexamen |
| 3/1998 | Zweites Staatsexamen |
| 1998-1999 | Studium der Humanmedizin, Praktisches Jahr, Universität des Saarlandes |
| 4/1999 | Ärztliche Prüfung |

FAMULATUREN

| | |
|----------|--|
| 8-9/1996 | Chirurgische Intensivstation der Universitätsklinik Berufsgenossen- schaftliche Krankenanstalten Bergmannsheil, Bochum; Prof. Dr. G. Muhr |
| 3/1997 | Chirurgische Notaufnahme der Medizinischen Hochschule, Hannover; Prof. Dr. H. Tscherne |

8/1997 Internistische Praxis, Bergkamen; Dr. Bründermann

PRAKTISCHES JAHR

4/1998-4/1999 I. Tertial: Chirurgie, Winterbergkliniken, Saarbrücken;
Prof. Dr. L. Zwank, Prof. Dr. J. Limmer
II. Tertial: Anästhesie, Universitätsklinikum des Saarlandes,
Homburg; Prof. Dr. R. Larsen
III. Tertial: Innere Medizin, Somerset Hospital, University of Cape
Town, South Africa; Dr. Wood

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

7/1999-12/2000 Ärztin im Praktikum, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des
Universitätsklinikums des Saarlandes
1/2001 Approbation
1/2001-12/2003 Assistenzärztin in derselben Klinik
1/2004-7/2004 Hospitation, Department of Anesthesia and Perioperative Medicine,
University of Western Ontario, Canada
8/2004-3/2005 Assistenzärztin, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des
Universitätsklinikums des Saarlandes
3/2005 Facharztprüfung
3-9/2005 Fachärztin in derselben Klinik
ab 10/2005 Funktionsoberärztin in derselben Klinik

ZUSATZBEZEICHNUNGEN

2002 Notfallmedizin
2006 Spezielle Schmerztherapie

9. PUBLIKATIONEN

1. Mencke T, **Becker C**, Schreiber J, Bolte M, Fuchs-Buder T :
Succinylcholine with or without rocuronium pretreatment for ambulatory anaesthesia
– a randomized, prospective, controlled trial.

European Journal of Anaesthesiology 2001;18, Supplement 23.

2. Mencke T, Schreiber JU, **Becker C**, Bolte M, Fuchs-Buder T:
Pretreatment before succinylcholine for outpatient anesthesia?
Anesth.Analg.2002.Mar.;94.(3.):573.-576.; table of contents.
3. Mencke T, **Becker C**, Schreiber JU, Fuchs-Buder T:
A longer pretreatment interval does not improve cisatracurium precurarization.
Can.J.Anaesth.2002.Jun.-Jul.;49.(6.):640-641.
4. Mencke T, **Becker C**, Schreiber J, Bolte M, Fuchs-Buder T:
Precurarization of succinylcholine with cisatracurium: the influence of the
precurarization interval.
Anaesthesist.2002.Sep.;51.(9.):721-725.